



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 06080654 A

(43) Date of publication of application: 22.03.94

(51) Int. Cl

**C07D277/22**  
**A61K 31/425**  
**A61K 31/425**  
**C07F 9/54**

(21) Application number: 05185437

(22) Date of filing: 29.06.93

(30) Priority: 02.07.92 US 92 907987

(71) Applicant: F HOFFMANN LA ROCHE AG

(72) Inventor: HOLLAND GEORGE W  
VERMEULEN JOHN R  
ZALLY WILLIAM J

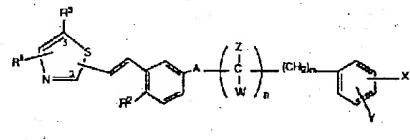
## (54) THIAZOLYL VINYL PHENYL DERIVATIVE

## (57) Abstract:

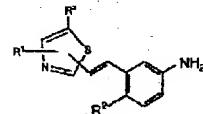
PURPOSE: To obtain the new compound antagonizes LTD<sub>4</sub> action useful in treating bronchial asthma, pulmonary anaphylaxis, cystic fibrosis, chronic bronchitis or the like.

CONSTITUTION: The compound of formula I (R<sup>1</sup> is H, alkyl, cycloalkyl, carboxyl or the like; R<sup>2</sup> is H, halogen or alkyl; A is NHCO or CONH; Z and W is each H, alkyl or link together to form alkylene; n is 0 to 1; m is 0 to 3; X is CH<sub>2</sub>OH or R<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>; Y is halogen, alkoxy or the like; R<sup>3</sup> is H, alkyl or the like; R<sup>4</sup> is CH<sub>2</sub> or the like; R<sup>5</sup> is hydroxyl or the like), e.g. (E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-methylethyl)-2-thiazolyl]ethenyl]phenylamino]-2-oxoethyl]benzoic acid is obtained by reacting the compound of formula II with formula III in a solvent (e.g. toluene) at 25 to 150°C.

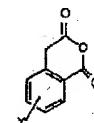
COPYRIGHT: (C)1994,JPO



I



II



III

(19)【発行国】日本国特許庁(JP)  
 (12)【公報種別】公開特許公報(A)  
 (11)【公開番号】特開平6-80654  
 (43)【公開日】平成6年(1994)3月22日  
 (54)【発明の名称】チアゾリルビニルフェニル誘導体  
 (51)【国際特許分類第5版】

C07D277/22  
 A61K 31/425 ACD 9360-4C  
 ACE  
 C07F 9/54 7537-4H

【審査請求】有

【請求項の数】25

【全頁数】37

(21)【出願番号】特願平5-185437  
 (22)【出願日】平成5年(1993)6月29日  
 (31)【優先権主張番号】907987  
 (32)【優先日】1992年7月2日  
 (33)【優先権主張国】米国(US)  
 (71)【出願人】

【識別番号】591003013

【氏名又は名称】エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー

【氏名又は名称原語表記】F. HOFFMANN-LA ROCHE AKTIENGESELLSCHAFT

【住所又は居所】スイス・シーエイチー4002バーゼル・グレンツアーヘルストラツセ124

(72)【発明者】

【氏名】ジョージ・ウイリアム・ホランド

【住所又は居所】アメリカ合衆国ニュージャージイ州07006ノースコールドウェル・アーンプレイス10

(72)【発明者】

【氏名】ジョン・レイモンド・バーミュレン

【住所又は居所】アメリカ合衆国ニュージャージイ州07465ワネイク・シラドライブ7

(72)【発明者】

【氏名】ウイリアム・ジョセフ・ザリー

【住所又は居所】アメリカ合衆国ニュージャージイ州07626クレスキル・ミルトンストリート24

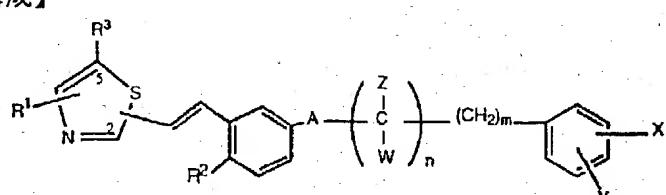
(74)【代理人】

【弁理士】

【氏名又は名称】小田島 平吉

(57)【要約】(修正有)

【構成】



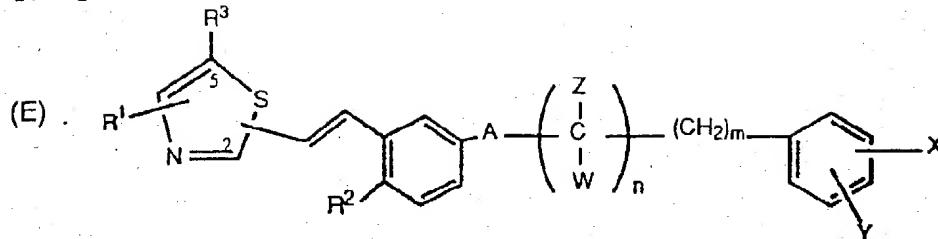
【式中、R1は水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシカルボニル、R2は水素、ハロゲン又はアルキル、A1は-NHCO-又は-CONH-、Z及びWは水素又はアルキルであるか、あるいはZ及びWは一緒になってアルキレンであり、nは0-1の整数、mは0-3の整数、Xは-CH2OH又は-R4COR5、Yはハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ等、R3は水素、アルキル又はシクロアルキルである】のチアゾリルビニルフェニル誘導体。

【効果】上記化合物はLTD4作用に拮抗し、気管支喘息、肺アナフィラキシー、囊胞性線維症、慢性気管支炎、気管支拡張症、呼吸窮迫症候群症及び肺浮腫の処置に有用である。

【特許請求の範囲】

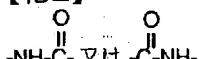
【請求項1】式

〔化1〕



[式中、R1は水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシル又はアルコキカルボニルであり、R2は水素、ハロゲン又はアルキルであり、Aは式

【化2】



-NH-C-又は-C-NH-の基であり、Z及びWは独立して水素又はアルキルであるか、あるいはZ及びWは一緒になってアルキレンであり、nは0-1の整数であり、mは0-3の整数であり、Xは-CH<sub>2</sub>OH又は-R<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>であり、Y1はハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、ニトロ、トリフルオロメチル、水素又はシアノであり、R<sub>3</sub>は水素、アルキル又はシクロアルキルであり、R<sub>4</sub>は直接結合又はCH<sub>2</sub>であり、R<sub>5</sub>はヒドロキシル、アルコキシ、-NHR<sub>6</sub>又は

[化3]



であり、R6は水素又はアルキルであり、R7及びR8は独立して水素又はアルキルであるか、あるいはR7及びR8は一緒にになってアルキレンであり、但し $m \geq 0$ であり且 $n \geq 0$ である場合R1又はR3の1つはシクロアルキルである]のチアゾリルビニルフェニル誘導体ならびにそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体及び製薬学的に許容し得る塩基との塩。

【請求項2】R1がチアゾリル環の4ー位に結合している請求項1記載の化合物。

【請求項3】B1がシクロアルキル、特にシクロブチルである請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】R2が水素である請求項1-3のいずれかひとつに記載の化合物。

【請求項5】R2が水素である請求項1-4のいずれかひとつに記載の化合物

【請求項6】Aが—NH—CO—である請求項1-5のいずれかひとつに記載の化合物

【請求項6】 Aが—NH—CO—である請求項1—5のいずれかひとつに記載の化合物

【請求項1】記載の請求項1-6のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項8】mか1である請求項1-7のいずれかひとつに記載の化合物。

【請求項10】Xが-R4COR5である請求項1-9のいずれかひとつに記載の化粧品。

【請求項11】R4が直接結合であり、R5がヒトロキシである請求項10記載の化合物。  
【請求項12】Yが水素である請求項1-11のいずれかひとつに記載の化合物。  
【請求項13】R1がチアゾリル環の4ー位のシクロアルキル、好ましくはシクロブチルであり、R2及びR3が水素であり、AがーNHCOーであり、nが0であり、mが1であり、Xがフェニル環の2ー位のカルボキシルである請求項1-12のいずれかひとつに記載の化合物。

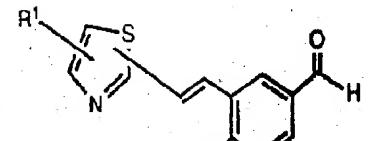
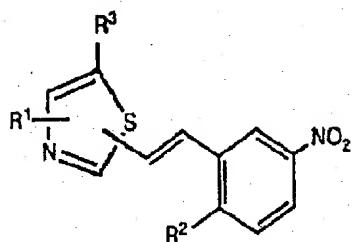
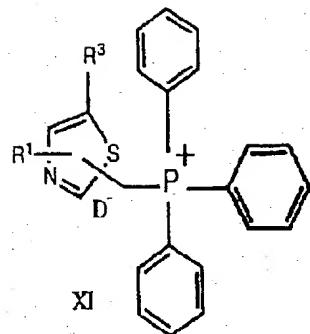
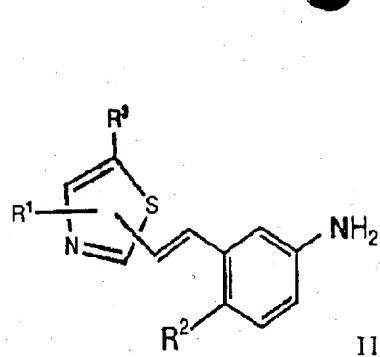
ル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロオクチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンゼン酢酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンゼン酢酸; (E)-3-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンゼン酢酸; (E)-2-[2-[4-メチル-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[4-クロロ-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(エキシカルボニル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-(2-シクロブチル-4-チアゾリル)エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-5-ニトロ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-5-クロロ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-3-フルオロ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-5-メトキシ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-5-フルオロ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メトキシ安息香酸; 及び (E)-2-[2-[3-(2-カルボキシフェニル)-1-オキソエチル]アミノ]フェニル]エテニル]-4-チアゾールカルボン酸。

【請求項15】 (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエステル; (E)-5-アセトキシ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メトキシ安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-N, N-ジメチルベンズアミド; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロペンチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘキシル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘキシル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンジルアルコール; (E)-5-クロロ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; (E)-5-メトキシ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸; 及び (E)-2-[[3-[2-[4-シクロブチル-2-チアゾリル]エテニル]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸から成る群より選ばれる化合物。

【請求項16】 (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸。

【請求項17】 一般式

【化4】



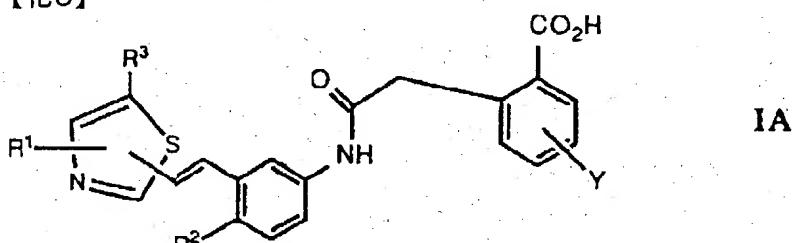
[式中、R1は水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシル又はアルコキカルボニルであり、R2は水素、ハロゲン又はアルキルであり、R3は水素、アルキル又はシクロアルキルであり、Dはフッ素以外のハロゲンである]の化合物。

【請求項18】治療的に活性な物質として利用するための請求項1-16いずれかひとつに記載の化合物。

【請求項19】気管支喘息、肺アナフィラキシー、囊胞性線維症、慢性気管支炎、気管支拡張症、呼吸窮迫症候群及び肺浮腫の抑制又は予防における利用のための請求項1-16のいずれかひとつに記載の化合物。

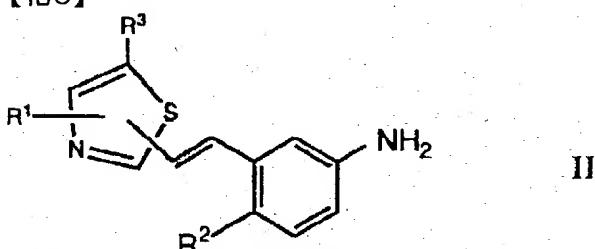
【請求項20】a) Aが-NHCO-であり、Xが-R4COR5であり、R4が直接結合であり、R5がヒドロキシであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

【化5】



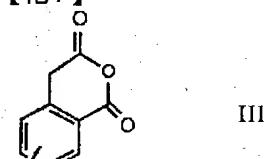
[式中、R1、R2、R3及びYは請求項1記載の通りである]の化合物を製造するため、一般式

【化6】



[式中、R1、R2及びR3は請求項1記載の通りである]の化合物を一般式

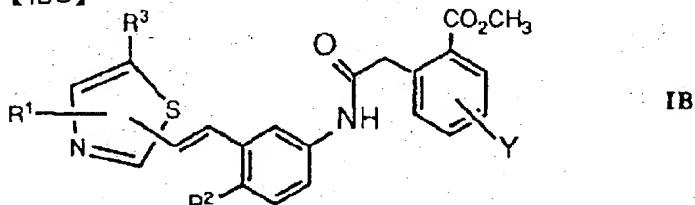
【化7】



[式中、Yは請求項1記載の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは

b) Aが-NHCO-であり、Xが-R4COR5であり、R4が直接結合であり、R5がメトキシであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

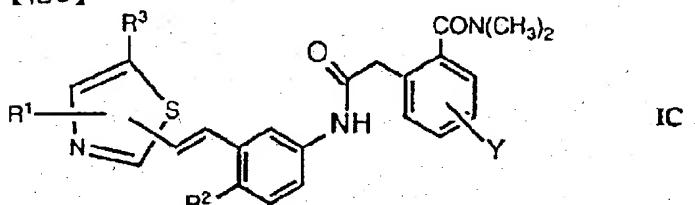
【化8】



[式中、R1、R2、R3及びYは請求項1記載の通りである]の化合物を製造するため、上記式IAの化合物をジアゾメタンで処理するか、あるいは

c) Aが-NHCO-であり、Xが-R4COR5であり、R4が直接結合であり、R5が-NR7R8であり、R7及びR8がそれぞれメチルであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

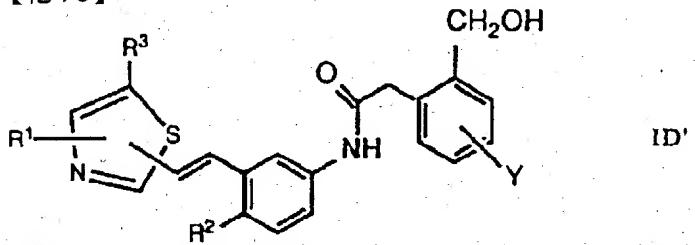
【化9】



[式中、R1、R2、R3及びYは請求項1記載の通りである]の化合物を製造するため、上記式IAの化合物をジメチルアミンで処理するか、あるいは

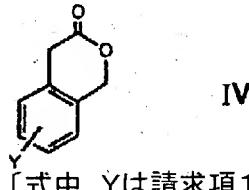
d) Aが-NHCO-であり、Xが-CH2OHであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

【化10】



[式中、R1、R2、R3及びYは請求項1記載の通りである]の化合物を製造するため、上記式IIの化合物を一般式

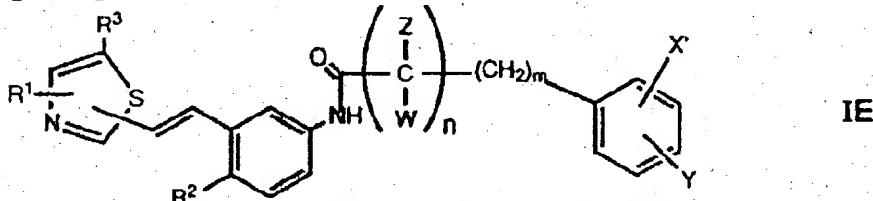
【化11】



[式中、Yは請求項1記載の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは

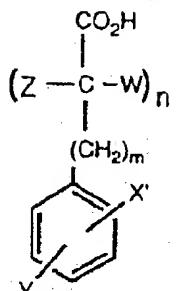
e) Aが-NHCO-であり、Xが-R4COR5であり、R5がアルコキシ、-NHR6又は-NR7R8である式Iの化合物、すなわち一般式

【化12】



[式中、R1、R2、R3、m、n及びYは請求項1記載の通りであり、X'は-R4COR5'であり、R4は請求項1記載の通りであり、R5'はアルコキシ、-NHR6又は-NR7R8である]の化合物を製造するため、上記式IIの化合物を一般式

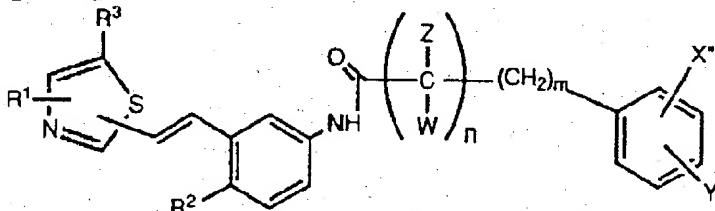
【化13】



V

[式中、Z、W、m、n、X' 及びYは請求項1記載の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは  
f) Aが-NHCO-であり、Xが-R4COOHである式Iの化合物、すなわち一般式

【化14】

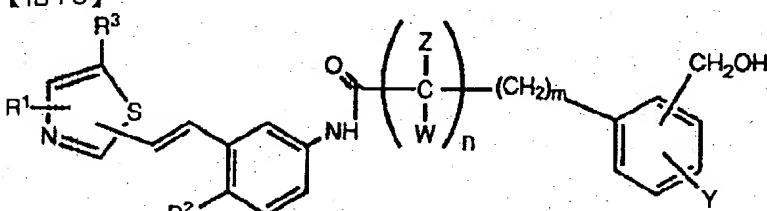


IF

[式中、R1、R2、R3、m、n及びYは請求項1記載の通りであり、X"は-R4COOHであり、R4は請求項1記載の通りである]の化合物を製造するため、上記式IEの化合物を塩基と反応させるか、あるいは

g) Aが-NHCO-であり、Xが-CH2OHである式Iの化合物、すなわち一般式

【化15】

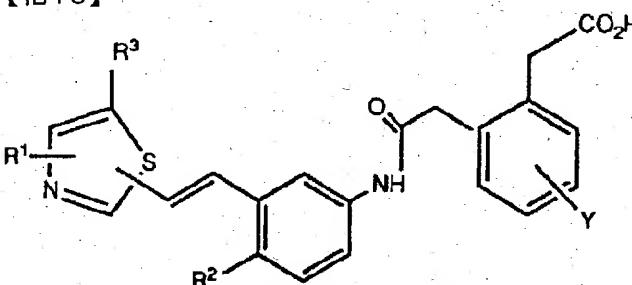


ID

[式中、R1、R2、R3、m、n及びYは請求項1記載の通りである]の化合物の製造の場合、X' が-COR5' であり、R5' がアルコキシである上記式IEを還元剤と反応させるか、あるいは

h) Xが-NHCO-であり、Xが-R4COR5であり、R4がCH2であり、R5がヒドロキシであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

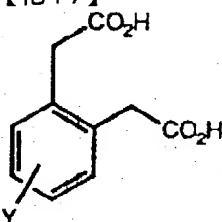
【化16】



IG

[式中、R1、R2、R3及びYは請求項1記載の通りである]の化合物を製造するため、上記式IIの化合物を一般式

【化17】

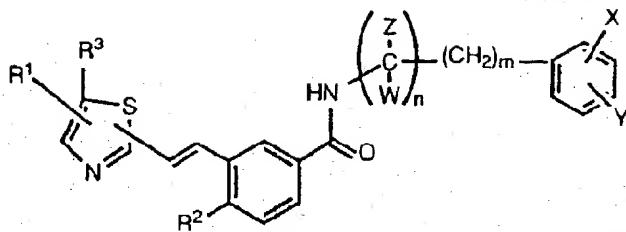


VII

[式中、Yは請求項1記載の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは

i) Aが-CONH-である式Iの化合物、すなわち一般式

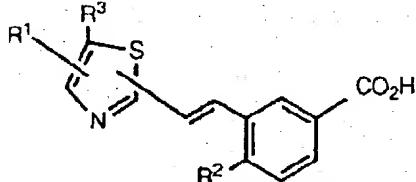
【化18】



IH

【式中、R1、R2、R3、m、n、W、X、Y及びZは請求項1記載の通りである】の化合物を製造するため、一般式

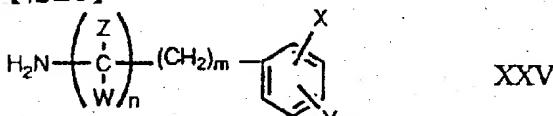
【化19】



XXIV

【式中、R1、R2及びR3は請求項1記載の通りである】の化合物を一般式

【化20】



XXV

【式中、m、n、W、X、Y及びZは請求項1記載の通りである】の化合物と反応させるか、あるいは

j) R1がカルボキシルであり、Xが-CH2OH又は-R4COOHである式Iの化合物を製造するため、R1がアルコキシカルボニルである式Iの化合物を塩基と反応させ、そして

k) 必要に応じて、ジアステレオマー-ラセミ体の混合物をジアステレオマー-ラセミ体又は光学的に純粋なジアステレオマーに分離し、及び／又は

l) 必要に応じて、ラセミ体を光学的に純粋なエナンチオマーに分離し、及び／又は

m) 必要に応じて、得られる化合物を製薬学的に許容し得る塩に変換する、ことを特徴とする請求項1-16のいずれかひとつに記載の化合物の製造法。

【請求項21】請求項1-16のいずれかひとつに記載の化合物及び治療的に不活性な賦形剤を含む薬剤。

【請求項22】請求項1-16のいずれかひとつに記載の化合物及び治療的に不活性な賦形剤を含む、気管支喘息、肺アナフィラキシー、囊胞性線維症、慢性気管支炎、気管支拡張症、呼吸窮迫症候群及び肺浮腫の抑制又は予防のための薬剤。

【請求項23】病気の抑制又は予防における請求項1-16のいずれかひとつに記載の化合物の利用。

【請求項24】気管支喘息、肺アナフィラキシー、囊胞性線維症、慢性気管支炎、気管支拡張症、呼吸窮迫症候群及び肺浮腫の抑制又は予防における請求項1-16のいずれかひとつに記載の化合物の利用。

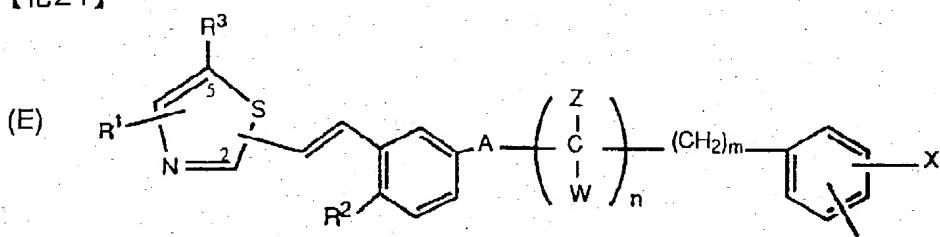
【請求項25】気管支喘息、肺アナフィラキシー、囊胞性線維症、慢性気管支炎、気管支拡張症、呼吸困難症及び肺浮腫に対する薬剤の製造における請求項1-16のいずれかひとつに記載の化合物の利用。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明はチアゾリルビニルフェニル誘導体に関する。特に、本発明は一般式

【0002】

【化21】

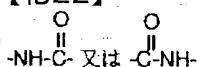


I

【0003】【式中、R1は水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシル又はアルコキシカルボニルであり、R2は水素、ハロゲン又はアルキルであり、Aは式

【0004】

【化22】



【0005】の基であり、Z及びWは独立して水素又はアルキルであるか、あるいはZ及びWは一緒になってアルキレンであり、nは0-1の整数であり、mは0-3の整数であり、Xは-CH2OH又は-R4COR5であり、はハロゲン、アルコキシ、アシルオキシ、ヒドロキシル、アルキル、ニトロ、トリフルオロメチル、水素又はシアノであり、R3は水素、アルキル又はシクロアルキルであり、R4は直接結合又はCH2であり、R5はヒドロキシル、アルコキシ、-NHR6又は

【0006】

【化23】



【0007】であり、R6は水素又はアルキルであり、R7及びR8は独立して水素又はアルキルであるか、あるいはR7及びR8は一緒になってアルキレンであり、但し mが0であり且つ nが0である場合 R1又はR3の1つがシクロアルキルである]の化合物ならびにそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体及び製薬学的に許容し得る塩基との塩に関する。

【0008】これらの化合物は有力なLTD4拮抗剤であり、従って気管支喘息(bronchial asthma)、肺アナフィラキシー(pulmonary anaphylaxis)、囊胞性線維症(cystic fibrosis)、慢性気管支炎(chronic bronchitis)、気管支拡張症(bronchiectasis)、呼吸窮迫症候群(respiratory distress syndrome)及び肺浮腫(pulmonary oedema)の処置において有用である。

【0009】本発明の目的は式Iの化合物及び製薬学的に許容し得るその塩それ自体、及び治療的活性物質として利用するためのそれらの化合物、それらの化合物の製造、これらを含む薬剤及びそのような薬剤の製造、ならびに病気の抑制又は予防あるいは健康の増進、特に気管支喘息、肺アナフィラキシー、囊胞性線維症、慢性気管支炎、気管支拡張症、呼吸窮迫症候群及び肺浮腫の抑制又は予防における式Iの化合物及び製薬学的に許容し得るその塩の利用である。

【0010】本明細書で用いる「アルキル」という用語は、好ましくは炭素数が1-7の直鎖状もしくは分枝鎖状の飽和炭化水素、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ネオペンチル、ペンチル、ヘプチルなどを示す。

【0011】「シクロアルキル」という用語は、炭素数が3-8の環状アルキル基、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを示す。「ハロゲン」という用語は塩素、臭素、ヨウ素及びフッ素を示す。

【0012】「アルコキシ」という用語は単独で、又は組み合わせてアルキルエーテル基を示し、その場合アルキルは前記の通りであり、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどを示す。

【0013】式Iの化合物においてR1はチアゾリル環の4一位に結合しているのが好ましい。R1の好ましい意味はシクロアルキル、特にシクロブチルである。R2は水素が好ましい。R3は水素が好ましい。-NHCOはAの好ましい意味である。nは0が好ましい。mの好ましい意味は1である。Xはフェニル環の2一位に結合しているのが好ましい。Xの好ましい意味は-R4COR5であり、ここでR4は直接結合でありR5はヒドロキシルである。Yは水素が好ましい。

【0014】上記から、R1がチアゾリル環の4一位に結合したシクロアルキル、好ましくはシクロブチルであり、R2及びR3が水素であり、Aが-NHCOであり、nが0であり、mが1であり、Xがフェニル環の2一位に結合したカルボキシルであり、Yが水素である式Iの化合物が特に好ましいことになる。

【0015】本発明の好ましい式Iの化合物は:(E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]-フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロプロピル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-5-アセトキシ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]メチルエステル;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-N,N-ジメチルベンズアミド;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンジルアルコール;(E)-3-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロペンチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘキシル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘキシル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘキシル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸;

(E)−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]ベンゼン酢酸; (E)−2−[2−[3−[2−[4−(1−メチルエチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]ベンゼン酢酸; (E)−3−[2−[3−[2−[4−(1−メチルエチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]ベンゼン酢酸; (E)−2−[2−[4−メチル−3−[2−[4−(1−メチルエチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[2−[4−クロロ−3−[2−[4−(1−メチルエチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[2−[3−[2−[4−(エトキシカルボニル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[2−[3−[2−(2−シクロブチル−4−チアゾリル)エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸; (E)−5−ニトロ−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−5−クロロ−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−3−フルオロ−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−5−メトキシ−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−5−フルオロ−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−4−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]−3−メトキシ安息香酸; 及び (E)−2−[2−[3−[(2−カルボキシフェニル)−1−オキソエチル]アミノ]フェニル]エテニル]−4−チアゾールカルボン酸である。

【0016】本発明の特に好ましい式Iの化合物は: (E)−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸

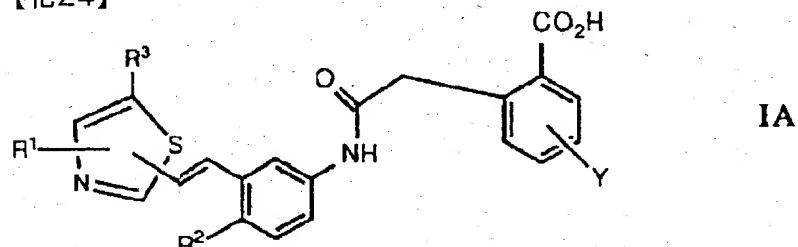
(E)−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸メチルエステル; (E)−5−アセトキシ−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]−3−メトキシ安息香酸; (E)−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]−N, N−ジメチルベンズアミド; (E)−2−[2−[3−[2−[4−(シクロペンチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[2−[3−[2−[4−(シクロヘキシル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[2−[3−[2−[4−(1−メチルエチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[2−[3−[2−[4−(シクロプロピル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]ベンジルアルコール; (E)−5−クロロ−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; (E)−5−メトキシ−2−[2−[3−[2−[4−(シクロブチル)−2−チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]−2−オキソエチル]安息香酸; 及び (E)−2−[3−[2−[4−(シクロブチル−2−チアゾリル)エテニル]フェニル]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸である。

【0017】本発明に従い、式Iの化合物及び製薬学的に許容し得るその塩は、

a) Aが−NHCO−であり、Xが−R4COR5であり、R4が直接結合であり、R5がヒドロキシであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

【0018】

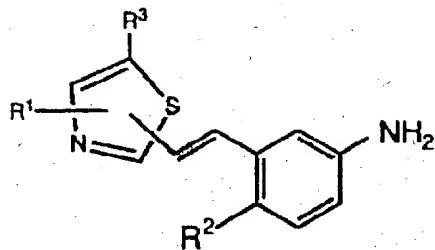
【化24】



【0019】[式中、R1、R2、R3及びYは前記の通りである]の化合物を製造するため、一般式

【0020】

【化25】

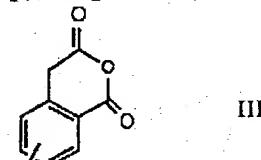


II

【0021】[式中、R1、R2及びR3は前記の通りである]の化合物を一般式

【0022】

【化26】



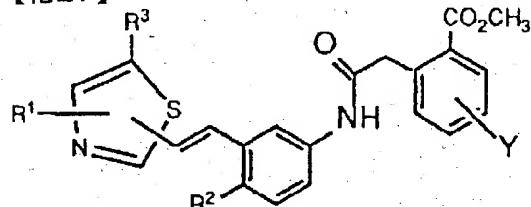
III

【0023】[式中、Yは前記の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは

b) Aが-NHCO-であり、Xが-R4COR5であり、R4が直接結合であり、R5がメトキシであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

【0024】

【化27】



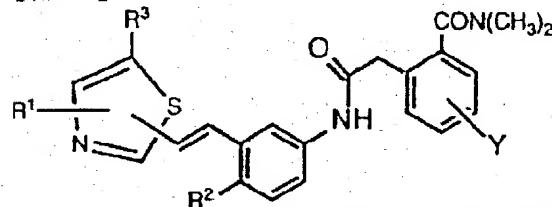
IB

【0025】[式中、R1、R2、R3及びYは前記の通りである]の化合物を製造するため、上記式IAの化合物をジアゾメタンで処理するか、あるいは

c) Aが-NHCO-であり、Xが-R4COR5であり、R4が直接結合であり、R5が-NR7R8であり、R7及びR8がそれぞれメチルであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

【0026】

【化28】



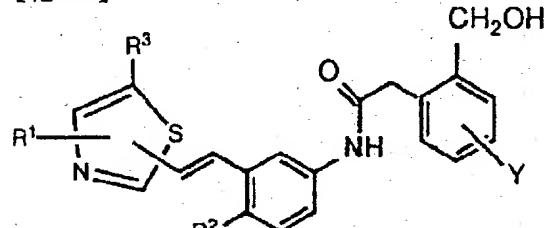
IC

【0027】[式中、R1、R2、R3及びYは前記の通りである]の化合物を製造するため、上記式IAの化合物をジメチルアミンで処理するか、あるいは

d) Aが-NHCO-であり、Xが-CH2OHであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

【0028】

【化29】

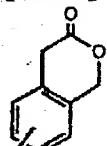


ID'

【0029】[式中、R1、R2、R3及びYは前記の通りである]の化合物を製造するため、上記式IIの化合物を一般式

【0030】

【化30】



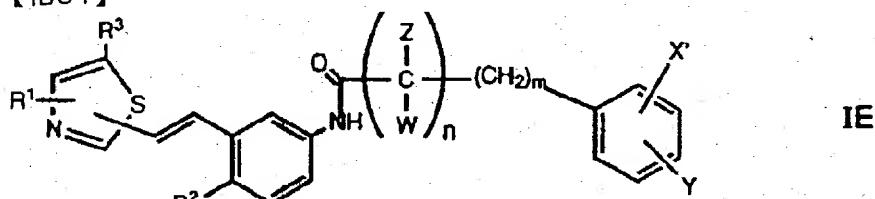
IV

【0031】[式中、Yは前記の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは

e) Aが-NHCO-であり、Xが-R<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>であり、R<sub>5</sub>がアルコキシ、-NHR<sub>6</sub>又は-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>である式Iの化合物、すなわち一般式

【0032】

【化31】

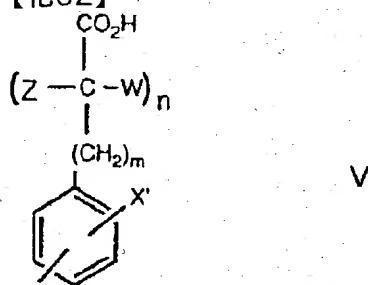


IE

【0033】[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、m、n及びYは前記の通りであり、X'は-R<sub>4</sub>COR<sub>5</sub>'であり、R<sub>4</sub>は前記の通りであり、R<sub>5</sub>'はアルコキシ、-NHR<sub>6</sub>又は-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>である]の化合物を製造するため、上記式IIの化合物を一般式

【0034】

【化32】



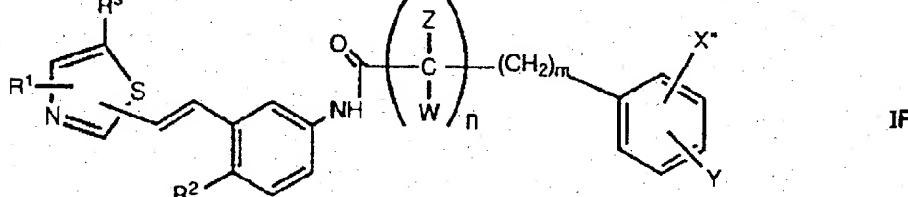
V

【0035】[式中、Z、W、m、n、X'及びYは前記の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは

f) Aが-NHCO-であり、Xが-R<sub>4</sub>COOHである式Iの化合物、すなわち一般式

【0036】

【化33】

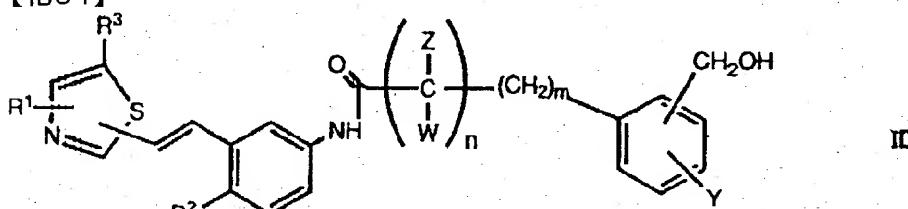


IF

【0037】[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、m、n及びYは前記の通りであり、X''は-R<sub>4</sub>COOHであり、R<sub>4</sub>は前記の通りである]の化合物を製造するため、上記式IEの化合物を塩基と反応させるか、あるいはg) Aが-NHCO-であり、Xが-CH<sub>2</sub>OHである式Iの化合物、すなわち一般式

【0038】

【化34】



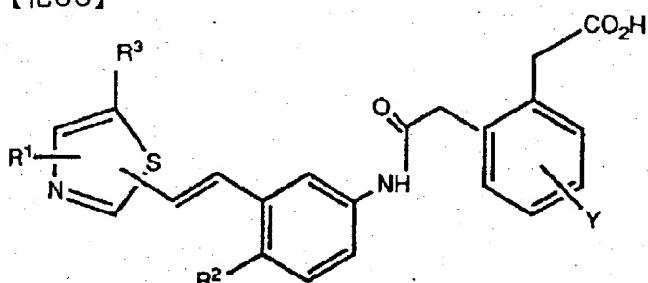
ID

【0039】[式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、m、n及びYは前記の通りである]の化合物を製造するため、X'が-COR<sub>5</sub>'であり、R<sub>5</sub>'がアルコキシである上記式IEを還元剤と反応させるか、あるいは

h) Aが-NHCO-であり、Xが-R4COR5であり、R4がCH2であり、R5がヒドロキシであり、mが1であり、nが0である式Iの化合物、すなわち一般式

【0040】

【化35】

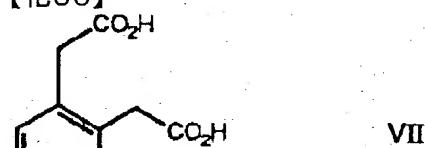


IG

【0041】[式中R1、R2、R3及びYは前記の通りである]の化合物を製造するため、上記式IIの化合物を一般式

【0042】

【化36】

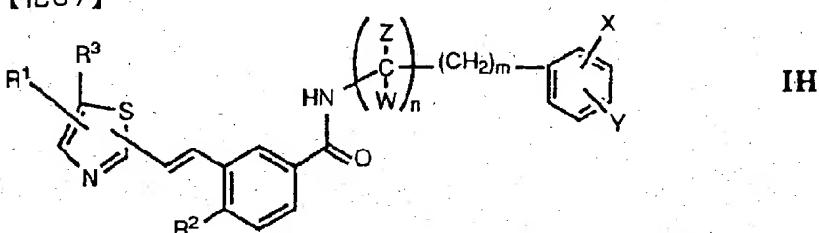


VII

【0043】[式中、Yは前記の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは  
i) Aが-CONH-である式Iの化合物、すなわち一般式

【0044】

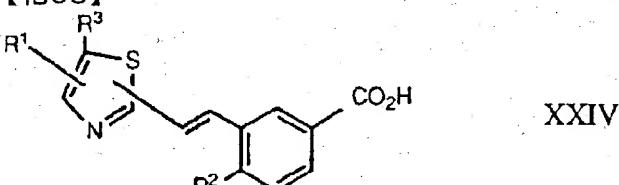
【化37】



【0045】[式中、R1、R2、R3、m、n、W、X、Y及びZは前記の通りである]の化合物を製造するため、一般式

【0046】

【化38】

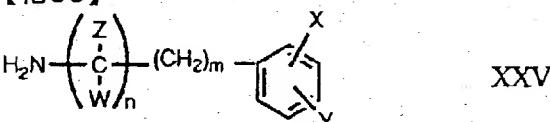


XXIV

【0047】[式中、R1、R2及びR3は前記の通りである]の化合物を一般式

【0048】

【化39】



XXV

【0049】[式中、m、n、W、X、Y及びZは前記の通りである]の化合物と反応させるか、あるいは  
j) R1がカルボキシルであり、Xが-CH2OH又は-R4COOHである式Iの化合物を製造するため、R1がアルコキシカルボニルである式Iの化合物を塩基と反応させ、そして  
k) 必要に応じて、ジアステレオマー・ラセミ体の混合物をジアステレオマー・ラセミ体又は光学的に純粋なジ

アステレオマーに分離し、及び／又は

l) 必要に応じて、ラセミ体を光学的に純粋なエナンチオマーに分離し、及び／又は

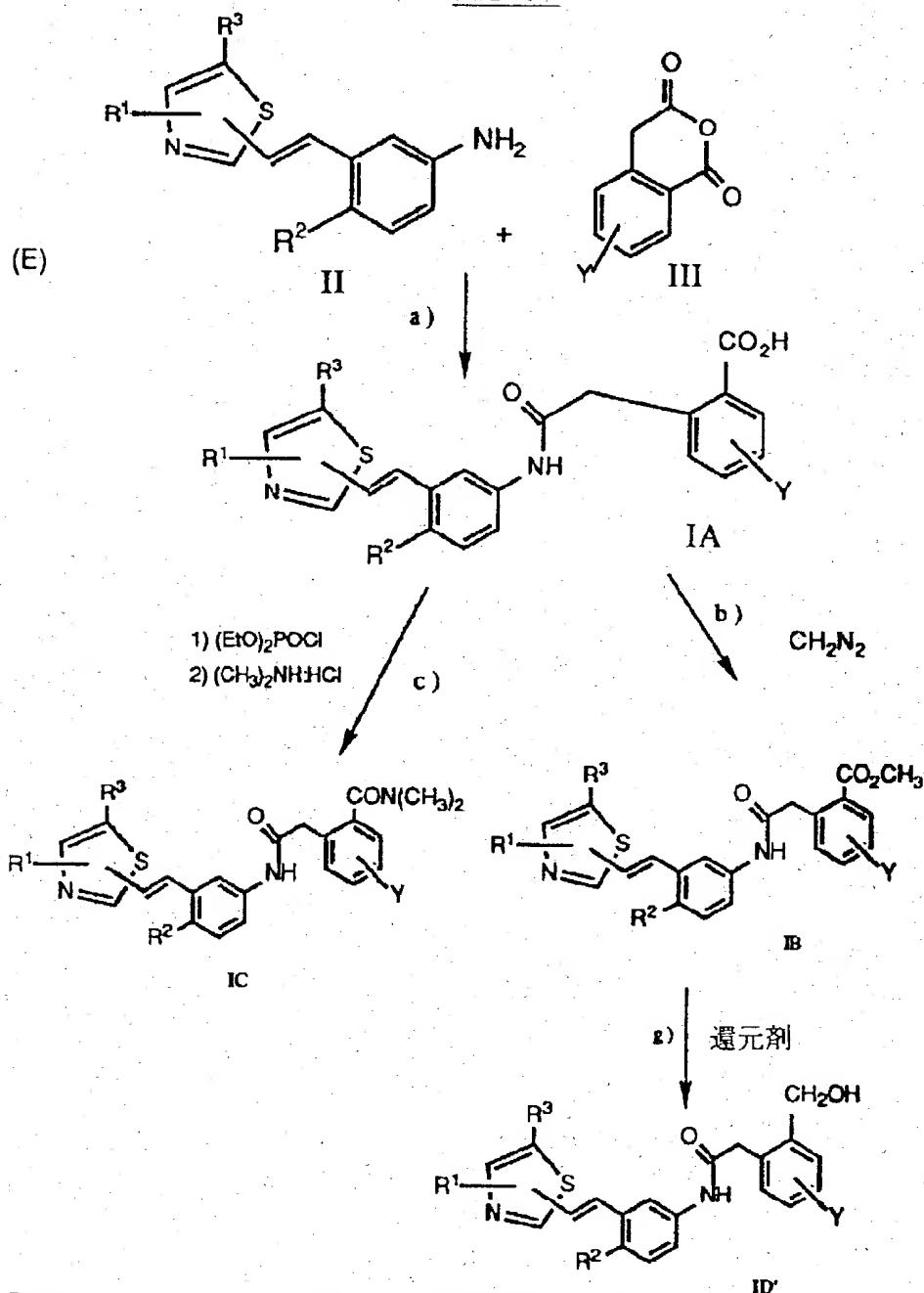
m) 必要に応じて得られる化合物を製薬学的に許容し得る塩に変換する段階を含む方法により製造することができる。

【0050】上記の変法のための反応条件を後文の反応式I-IV及びXにおいてさらに詳細に記載する。出発材料は反応式V-IXに記載の通り、又は類似の方法で製造することができる。

【0051】

【化40】

反応式 I



【0052】ここでR1、R2、R3及びYは前記の通りである。

【0053】反応式Iにおいて、既知であるか又は既知の方法で製造できる式IIの化合物を変法a)に従って約2.5°C-約150°Cの範囲、好ましくは約100°Cの温度で、不活性溶媒、好ましくはトルエンの存在下でやはり既知であるか又は既知の方法で製造できる式IIIの化合物と反応させ、対応する式IAの化合物を形成する。得られる式IAの化合物は、例えば結晶化、クロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができる。

【0054】変法b)に従い式IAの化合物を不活性溶媒、例えばジエチルエーテル又は他の不活性溶媒、例えばメチレンクロリド又はメタノールなどと混合したジエチルエーテルなどの存在下、約0°C—約25°Cの範囲の温度でジアゾメタンで処理し、対応する式IBの化合物に変換することができる。得られる式IBの化合物は、例えば結晶化、クロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができる。

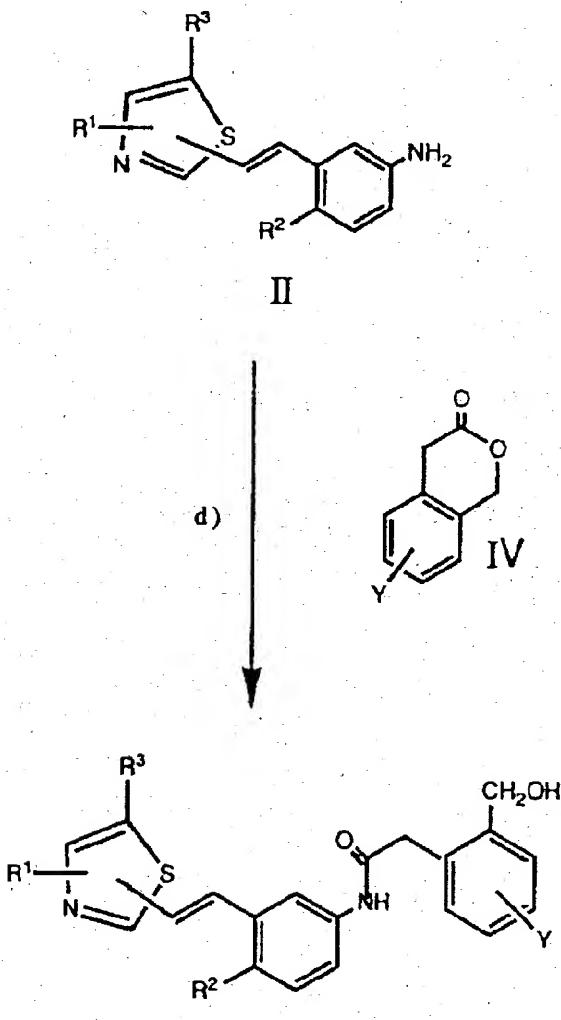
【0055】変法c)に従い式IAの化合物を、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル溶媒の存在下、約0°C—約50°Cの範囲、好ましくは約25°Cの温度で、不活性雰囲気下にてジエチルクロロホスフェート、ジメチルアミンヒドロクロリド及びトリエチルアミンと反応させることにより、対応する式ICの化合物に変換することができる。得られる式ICの化合物は、例えば結晶化などの既知の方法を用いて回収することができる。

【0056】変法d)に従い式IBの化合物を、テトラヒドロフラン又はメタノールあるいはそれらの組み合わせなどの不活性溶媒の存在下で、約0°C—約50°Cの範囲、好ましくは約25°Cの温度にて還元剤、好ましくはナトリウムボロハイドライドと反応させることにより、対応する式ID'の化合物に変換することができる。得られる式ID'の化合物は、例えばクロマトグラフィーなどの既知の方法により回収することができる。

【0057】

【化41】

反応式 II



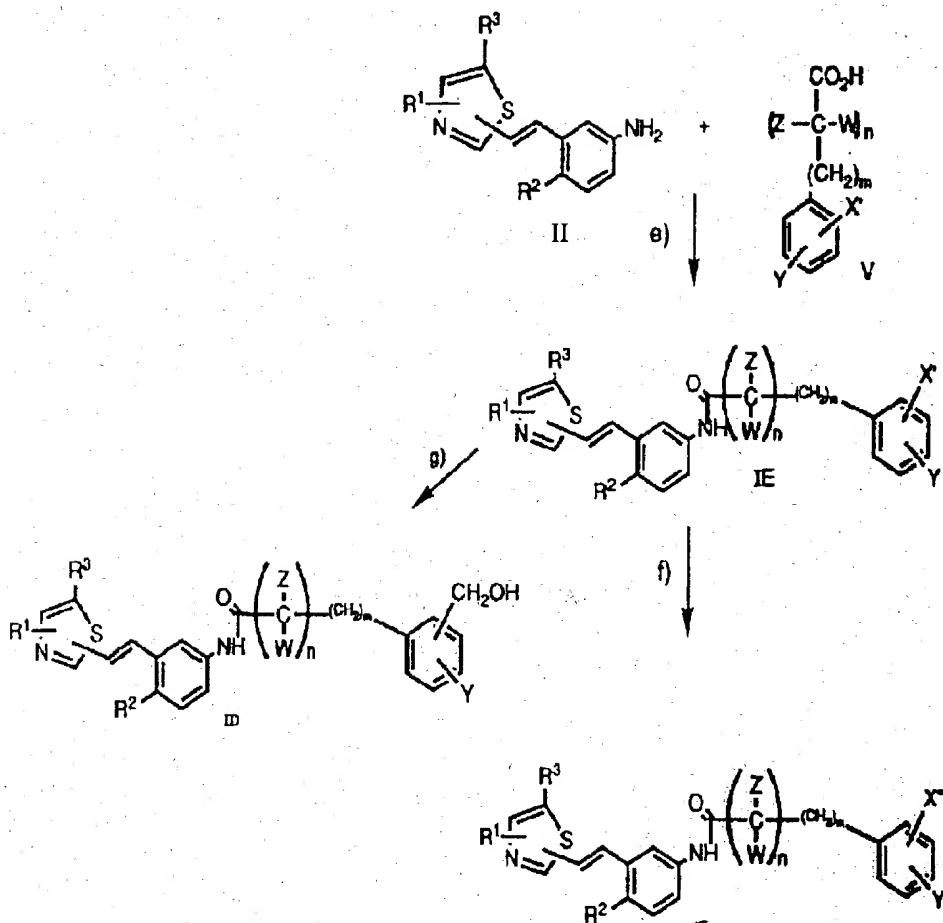
【0058】ここでR1、R2、R3及びYは前記の通りである。

【0059】反応式IIにおいて、式IIの化合物は約100°C—約150°Cの範囲の温度で既知の又は既知の方法を用いて製造できる式IVの化合物と反応させることにより対応する式ID'の化合物に変換される。得られる式ID'の化合物は、例えばクロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができる。

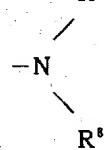
【0060】

【化42】

## 反応式 III



【0061】ここで、X' は  $-R_4COR_5'$  であり、R5' はアルコキシ、 $-NHR_6$  又は  $R_7$



であり、X" は  $-R_4COOH$  であり、R1、R2、R3、R4、R6、R7 及び R8、m、n、W、Z 及び Y は前記の通りである。

【0062】反応式 IIIにおいて式 II の化合物を、変法 f) に従い縮合剤、例えば N-エチル-N-(ジメチルアミノプロピル)カーボジイミドなどのカーボジイミドの存在下で、約 0°C - 約 25°C の範囲の温度にて、既知であるか又は既知の方法で製造することができる式 V の化合物と反応させることにより対応する式 IE の化合物に変換する。得られる式 IE の化合物は、例えば結晶化などの既知の方法を用いて回収することができる。

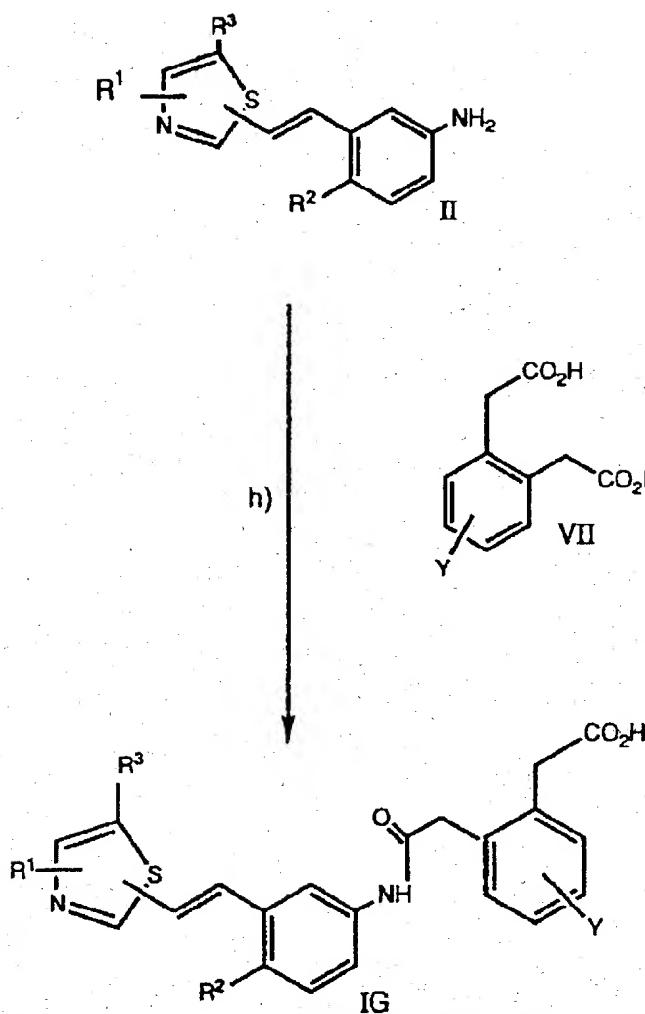
【0063】変法 g) に従い式 IE の化合物を、例えばテトラヒドロフラン又は水と混合したメタノールなどの不活性溶媒の存在下、約 0°C - 約 100°C の範囲、好ましくは約 25°C の温度で水酸化ナトリウム又は水酸化リチウム一水和物などの塩基と反応させることにより対応する式 IF の化合物に変換する。得られる式 IF の化合物は、希塩酸又は氷酢酸などの酸で中和した後、結晶化などの既知の方法を用いて回収することができる。上記と類似の方法で R1 がアルコキシカルボニルである式 I の化合物を、変法 j) に従い R1 がカルボキシルである対応する式 I の化合物に変換することができる。

【0064】X' が  $-R_4COR_5'$  であり、R4 が直接結合であり、R5' がアルコキシである式 IE の化合物は、式 ID' の化合物から式 ID' の化合物への変換に関して前に記載した変法 g) に従い、対応する式 ID の化合物に変換することができる。

【0065】

【化43】

## 反応式 IV



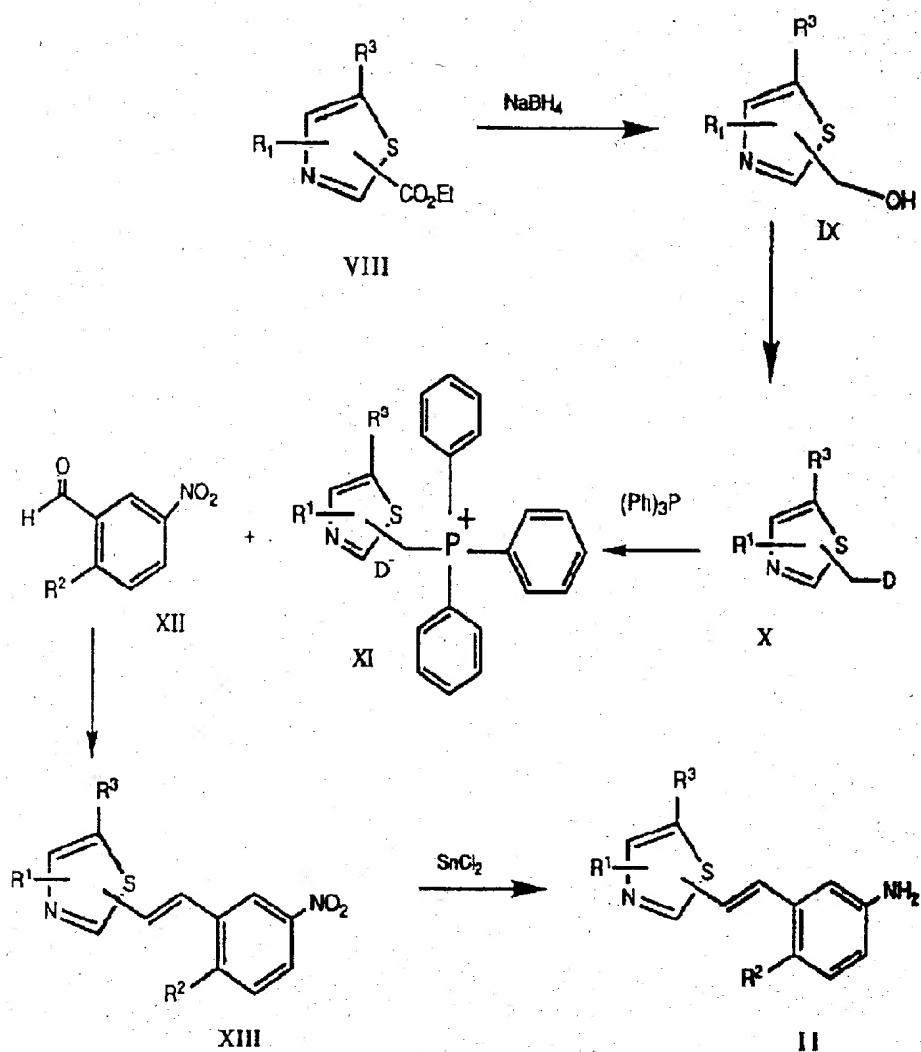
【0066】ここでR1、R2、R3及びYは前記の通りである。

【0067】反応式IVにおいて式IIの化合物を、変法h)に従い縮合剤、例えばN-エチル-N-(ジメチルアミノプロピル)カーボジイミドなどのカーボジイミドの存在下で、約0°C—約25°Cの範囲の温度にて、既知であるか又は既知の方法で製造することができる式VIIの化合物と反応させることにより、対応する式IGの化合物に変換する。得られる式IGの化合物は、例えば結晶化などの既知の方法を用いて回収することができる。

【0068】

【化44】

反応式V



【0069】ここでDはフッ素以外のハロゲンであり、R1、R2及びR3は前記の通りである。

【0070】反応式Vにおいて、反応式VIII及びIXの方法により製造することができる式VIIIの化合物を、アルコール又は他の溶媒の存在下、0°C-50°Cの範囲、好ましくは約25°Cの温度でNaBH4又はLiBH4などの還元剤と反応させることにより、対応する式IXの化合物に変換する。

【0071】式IXの化合物は、メチレンクロリド又は芳香族炭化水素、例えばトルエンなどの不活性溶媒の存在下、0°C-50°Cの範囲、好ましくは約25°Cの温度にてチオニルクロリド又はトリフェニルホスホニウム-ブロミドなどのハロゲン化剤と反応させることにより、対応する式Xの化合物に変換することができる。

【0072】式Xの化合物は、トルエン又はアセトニトリルなどの不活性溶媒中、25°C-180°Cの範囲、好ましくは約80°Cの温度でトリフェニルホスフィンと反応させることにより、対応する式XIの化合物に変換することができる。

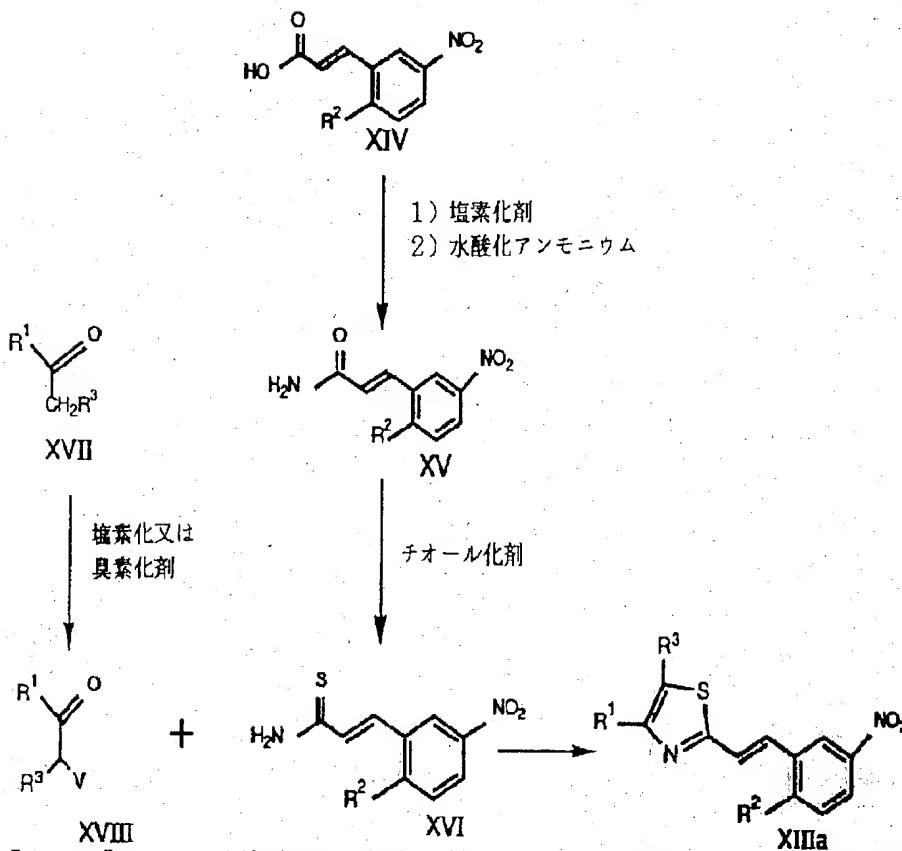
【0073】式XIの化合物はブチルリチウム又はナトリウムハイドライドなどの強塩基と反応させ、その後例えばテトラヒドロフランなどのエーテル溶媒中、約0°C-約50°Cの範囲、好ましくは約25°Cの温度で、既知であるか又は既知の方法で製造することができる式XIIの化合物と反応させて対応する式XIIIの化合物を形成する。

【0074】その後式XIIIの化合物を、例えばエタノールを例とするアルカノールなどの不活性溶媒中、約0°C-約100°Cの範囲の温度で還元剤、例えば塩化錫を用いて対応する式IIの化合物に還元する。得られる式IIの化合物は、例えば抽出、クロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができる。

【0075】

【化45】

## 反応式V I



【0076】ここでVIは塩素又は臭素であり、R1、R2及びR3は前記の通りである。

【0077】反応式VIIにおいて、既知であるか又は既知の方法に従って製造することができる式XVIIの化合物を、メタノールなどのアルカノール及び塩素化剤あるいは臭素化剤、例えば臭素の存在下、約10°C—室温近辺の範囲の温度で対応する式XVIIIの化合物に塩素化又は臭素化する。得られる式XVIIIの化合物は、例えば蒸留、クロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができ、精製することなく下記に示す式XIIIaの化合物の製造に用いることができる。

【0078】既知であるか又は既知の方法により製造することができる式XIVの化合物を、25°C—100°C、好ましくは約60°Cの温度でオキザリルクロリド、チオニルクロリド、PCl3などの塩素化剤で処理し、その後水酸化アンモニウムと反応させることにより対応する式XVの化合物に変換する。

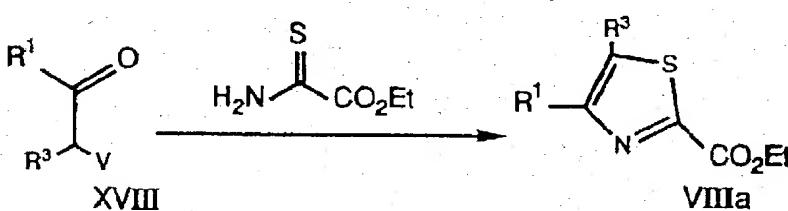
【0079】式XVの化合物を、テトラヒドロフランなどの不活性溶媒の存在下、0°C—50°Cの範囲、好ましくは約25°Cの温度でチオール化剤、例えば五硫化リン又はLawesson's試薬で処理することにより、対応する式XVIの化合物に変換する。得られる式XVIの化合物は、例えば結晶化、クロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができる。

【0080】その後式XVIIIの化合物を、簡便に例えばエタノールを例とするアルカノールなどの不活性溶媒の存在下、約0°C—約100°Cの範囲の温度で式XVIの化合物と反応させる。得られる式XIIIaの化合物は、例えば結晶化、クロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができる。

【0081】

【化46】

## 反応式V I I I



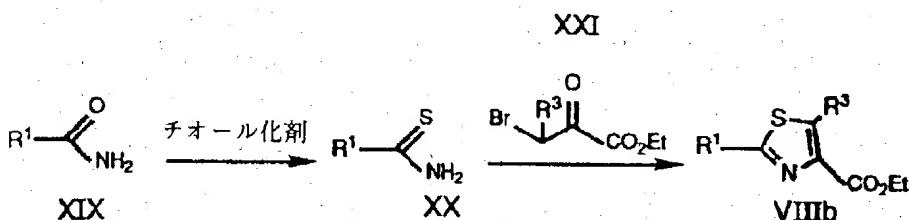
【0082】ここでV、R1及びR3は前記の通りである。

【0083】反応式VIIIにおいて、式XVIIIの化合物をアルコール溶媒の存在下、好ましくは反応混合物の還流温度でエチルチオオキサメートと反応させ、式VIIIaの化合物を形成する。

【0084】

【化47】

反応式 IX



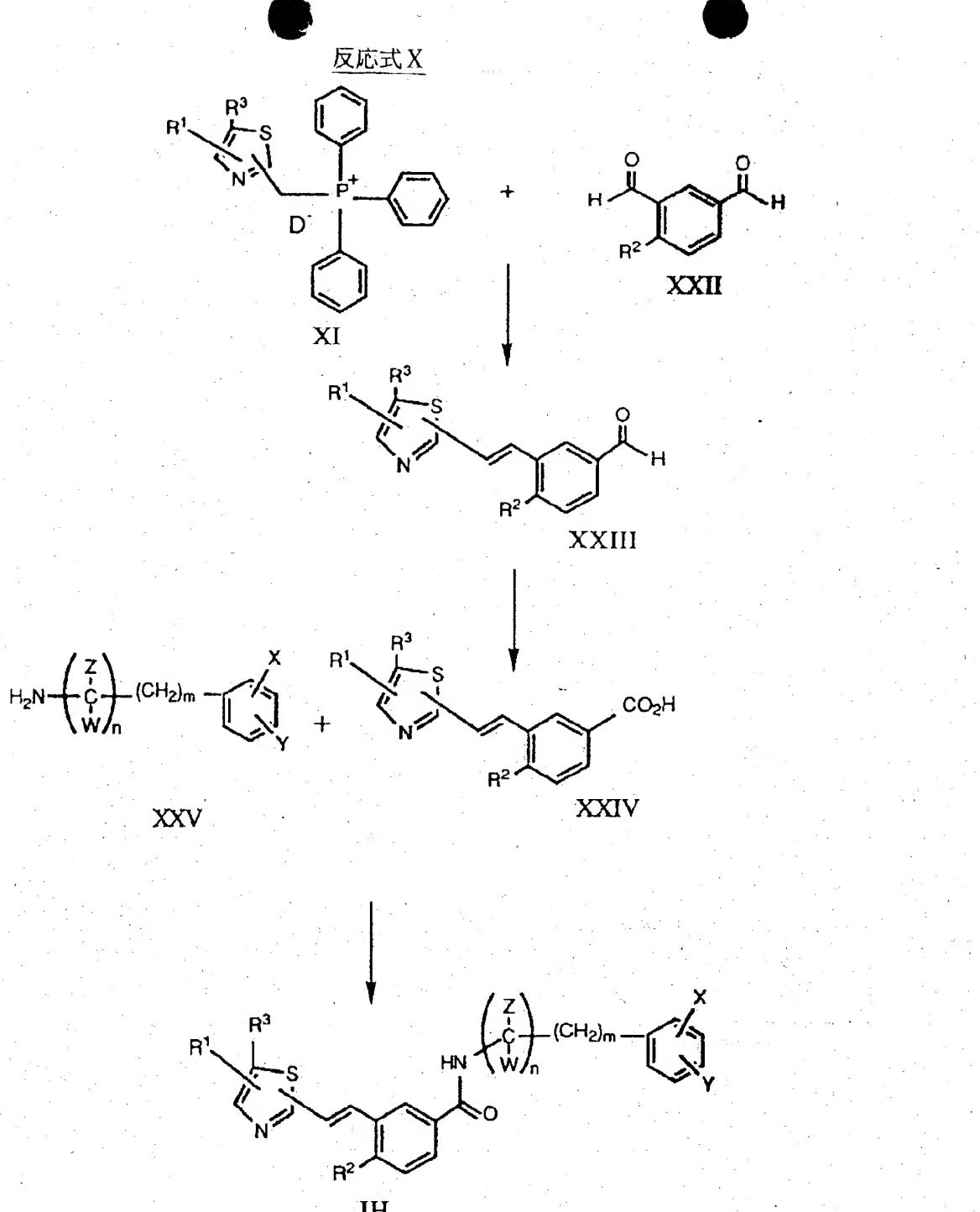
【0085】ここでR1及びR3は前記の通りである。

【0086】反応式IXにおいて、既知であるか又は既知の方法で製造することができる式XIXの化合物を、例えばテトラヒドロフランを例とするエーテルなどの不活性溶媒の存在下、室温にてチオール化剤、例えばLawesson's試薬で処理することにより、対応する式XXの化合物に変換する。

【0087】式XXの化合物はアルコール溶媒の存在下、0°C—約100°Cの範囲、好ましくは約80°Cの温度で既知であるか又は既知の方法により製造することができる式XXIの化合物と反応させることにより対応する式VIIIbの化合物に変換する。得られる式VIIIbの化合物は、例えば結晶化などの既知の方法を用いて回収することができる。

【0088】

【化48】



【0089】ここでR1、R2、R3、m、n、X、Y、Z、W及びDは前記の通りである。

【0090】反応式XIにおいて、反応式VIに従って製造した式XIの化合物を例えばテトラヒドロフランなどの不活性溶媒の存在下、約0°C—約50°Cの範囲の温度におけるアルゴンなどの不活性雰囲気下で既知化合物である式XXIIの化合物と反応させることにより、対応する式XXIIIの化合物に変換する。得られる式XXIIIの化合物はクロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができる。

【0091】式XXIIIの化合物は、塩基性条件及び常圧条件下において空気酸化することにより対応する式XXIVの化合物に変換することができる。

【0092】式XXIVの化合物は、既知化合物である式XXVの化合物及び例えばチオニルクロリド又はオキザリルクロリドなどの塩素化剤と反応させることにより、対応する式IHの化合物に変換する。得られる式IHの化合物は、例えばクロマトグラフィーなどの既知の方法を用いて回収することができる。

【0093】本発明は式Iの化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及びラセミ体の塩にも関しており、その塩は該化合物と無毒性で製薬学的に許容し得るカチオンを有する塩基との反応により製造することができ

る。一般にカルボン酸と塩を形成し、摂取された場合にその薬理学的性質が不利な生理学的影響を及ぼさないいずれの塩基も本発明の範囲内に含まれると考える。従って適した塩基には、例えばアルカリ金属及びアルカリ土類金属水酸化物及び炭酸塩、アンモニア、第1、第2及び第3アミン、例えばモノアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、窒素含有複素環状アミン、例えばピペリジンなどが含まれる。

【0094】R1、R2及びR3がアルキルであり、nが1であり、Z及びWが異なる本発明の式Iの化合物は、1個か又はそれ以上の不整炭素原子を有し、従ってエナンチオマー、ジアステレオマー又はラセミ混合物として得られる。エナンチオマーは、商業的に入手可能であるか又は既知の方法に従って製造することができる光学活性出発材料を用いることにより得ることができる。別法として、エナンチオマー混合物を従来の方法により分離することができる。ラセミ体から光学活性異性体への分割は既知の方法により行うことができる。あるラセミ混合物は共融混合物として沈澱することができ、従って分離することができる。しかし化学的分割が好ましい。この方法により、光学活性分割剤、例えばR-(+)-α-メチルベンジルアミンなどの光学活性塩基を用いて式Iの化合物のラセミ混合物からジアステレオマー塩を形成する。形成されたジアステレオマーを分別結晶化により分離し、酸で処理することにより対応する光学異性体に変換する。従って本発明は式Iの化合物のラセミ体、ならびにそれらの光学活性異性体(エナンチオマー)を含む。

【0095】式Iの化合物及びその製薬学的に許容し得る塩は気管支狭窄の阻害剤として活性であり、従って例えば喘息及びアレルギー反応の軽減における気管支肺薬剤(bronchopulmonary agent)として有用である。本発明の式Iの化合物の有用な活性を後文の通りに示すことができる。

【0096】

【LTD4レセプターリガンド結合分析】

方法

肺のホモジネートをモルモットの肺膜から調製し、10mMのトリス・HCl(pH7.5)を含む緩衝液中に再懸濁した(Hogaboomb et al., Complete cite 1983)。10mMのトリス・HCl(pH7.5); 0.1%牛血清アルブミン(BSA); 1mMグリシン; 1mMシステイン; 3.5nM[3H]LTD4及び膜の試料(100-200gタンパク質)を250mlの最終体積中に含む分析混合物を用いて最適分析条件を決定した。20°Cで30分間培養を行った。20°Cにて結合はタンパク質濃度に比例して増加し、20分で平衡に達し、飽和することができ、1mMの非標識LTD4を加えることにより可逆的であった。GF/Cガラス繊維フィルター(Whatman International Ltd., Maidstone, England)上における急速濾過、及び0.1%のBSAを含む4-mlアリコートのタイロード液(0.9g/100ml NaCl; 0.02g/100ml KCl; 0.02g/100ml CaCl2; 0.01g/100ml MgCl2; 0.1g/100ml グルコース; 0.1g/100ml NaHCO3; 0.005g/100ml NaH2PO4)を用いた2回の洗浄により、遊離の[3H]LTD4から結合した[3H]LTD4を分離した。フィルター上に残った放射性を10mlのアクアゾル(Aquasol)中で測定した。1mMの非標識LTD4で置換した結合として特異的結合を定義し、それは全結合の95%であった。

【0097】拮抗剤による[3H]LTD4特異的結合の阻害を、非標識LTD4による[3H]LTD4特異的結合の阻害の“標準曲線”からの回帰分析によりその試料のLTD4含有量と関連づける。10-90%の統計的に有意な阻害を起こす少なくとも3種類の濃度によって作られた濃度-応答対数曲線の直線回帰により半阻害濃度(IC50値)を決定した。結果を、二重に行ったn回の独立した実験(別々のレセプターバッチ)の平均±S.E.M. (平均の標準偏差)として表す。

【0098】結果

【0099】

【表1】

表1

LTD4結合

化合物 IC50(μM)

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸 0.004  
(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロプロピル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸 0.003  
(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸 0.003  
(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]

—2-オキソエチル]ベンゼン酢酸 1.0  
 (E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチル  
 エチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]  
 -2-オキソエチル]ベンゼン酢酸 1.0  
 (E)-3-[3-[2-[4-(1-メチルエチル  
 -2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]  
 -2-オキソエチルフェニル酢酸 1.0  
 (E)-2-[2-[4-クロロ-3-[2-[4-  
 (1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]  
 フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸 0.9

【0100】

【モルモットにおける気管支狭窄の拮抗作用】体重が400-600gの雄のモルモット(Hartley株、Charles River)を腹腔内にウレタン(2g/kg)を用いて麻酔し、静脈内薬剤投与のために頸静脈にポリエチレンカヌーラを挿入した。気管圧力(H2Oのcm)をStatham圧力変換器(P 32 AA)から記録した。LTD4を用いた実験の5分前にプロプラノロールを投与した。2分後にスクシニルコリンクロリド(1.2mg/kg)を静脈内投与して自然呼吸を止め、40呼吸/分及び4.0cc心拍出量に設定したHarvard(モデル680)小動物レスピレータを用いて動物を換気した。動物に最大狭窄投薬量のLTD4(25mg/kg)を静脈内に与えて実験する1分前に標準ビヒクル(DMSO)又は試験化合物をカヌーラを介して頸静脈に投与した。気管圧力の変化を標準及び薬剤-処置動物に関して平均化し、%阻害を算出した。経口活性の決定のために、LTD4(25mg/kg、静脈内)を与える2時間前に、動物に試験化合物又はビヒクル(PEG400)を投薬した。

【0101】予備処置の時間を固定し、試験化合物の投薬量を増加させて投与することにより、静脈内及び経口経路により投与した試験化合物の相対的力値を決定した。10-90%の統計的に有意な阻害を起こす少なくとも3種類の濃度によって作られた濃度-応答対数曲線の直線回帰により半阻害濃度(IC50値)を決定した。回帰線に関する相関係数は常に0.95以上であった。種々の化合物に関する阻害の時間-経路の決定のために、化合物の投与とLTD4による実験の間の時間を変化させた。作用の持続時間を阻害活性が50%に減少する時間と定義した。

【0102】

【表2】

結果-表II

LTD4-誘起気管支狭窄

最終生成物の

実施例番号 ID50mg/kg静脈内 ID50mg/kg経口的

1	0.008	0.5
2	0.010	0.22
3	0.010	0.22
4	0.30	0.3
5	0.005	0.6
6	0.10	0.3
8	0.3	ND
10	50±6%*	ND
11	0.005	0.40
12	0.02	0.43
13	0.02	42±10%*
14	0.15	24±4%*
15	0.01	0.78
16	0.05	41±8%*
17	40±7%*	ND
18	0.2	24±8%*
19	0.28	26±7%*
20	0.2	13±3%*
21	12±4%*	*** ND
22	0.04	48±6%*
24	0.02	8.2
25	0.04	0.1

26 36±6% \* ND

27 0. 01 0. 2

28 0. 03 36±6% \*

29 0. 03 0. 2

30 0. 2 ND

32 0. 4 ND

35 0. 004 0. 3

ND=決定せず

\* ID50値は決定せず、示した値は1mg/kgにおける%阻害である。

【0103】\*\*\* ID50は決定せず、示した値は1mg/kgにおける%阻害であり、以前の試験の結果は1mg/kgにて0±0%阻害であった。

【0104】式Iの化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体又は塩、あるいは治療的に有効量の式Iの化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体又は塩を含む組成物は、当該技術において周知の方法により投与することができる。従って式Iの化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ体又は塩は、単独で、又は他の製薬学的試薬、例えば抗ヒスタミン、メディエイター放出阻害剤、メチルキサンチン、ベータ作用薬又は抗喘息ステロイド、例えばプレドニゾン及びプレドニゾリンと共に、経口的、非経口的、直腸内、又は例えばエーロゾル、微粉碎粉末あるいは霧状溶液の形態の吸入により投与することができる。経口投与の場合これらは例えばタルク、澱粉、乳糖又は他の不活性成分、すなわち製薬学的に許容し得る担体と混合して錠剤、カプセルの形態で、あるいは例えば糖又は他の甘味料、風味料、着色料、増粘剤及び他の従来の製薬学的賦形剤と混合して水溶液、懸濁液、エリキサーあるいは水性アルコール性溶液の形態で投与することができる。非経口的投与の場合、それらは溶液又は懸濁液の形態で、例えばこの投与形式で従来用いられてきた賦形剤及び担体を用いた水性あるいは落花生油性溶液又は懸濁液として投与することができる。エーロゾルとして投与する場合、それらを適した製薬学的に許容し得る溶媒、例えばエチルアルコール又は混和性溶媒の組み合わせ中に溶解し、製薬学的に許容し得るプロペラントと混合することができる。そのようなエーロゾル組成物は使用のために、加圧組成物の放出に適したエーロゾルバルブを付けた加圧容器に包装する。エーロゾルバルブは、作用させるとあらかじめ決められた有効投薬量のエーロゾル組成物を放出する、計量バルブがほしい。

【0105】本発明の実行において、投与される式Iの化合物及びその塩の投薬量及び投与の頻度は、投与される式Iの特定の化合物又は塩の活性の力価と持続時間、及び投与経路、ならびに処置される動物の状態の重度、年令などに依存する。本発明の実行における使用を目的とする式Iの化合物又はその塩の経口投薬量は、1回の投薬又は数回にわけた投薬として1日当たり約1mg—約1000mg、好ましくは約1mg—約250mgの範囲である。

【0106】以下の実施例は本発明をさらに例示するものである。他に記載がなければ温度はすべて°Cである。

【0107】

【実施例】

実施例1

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

1. 2gの(E)-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0. 8gのホモフタル酸無水物及び25mlのトルエンの混合物を0. 5時間加熱還流した。室温に冷却し、固体反応生成物を濾別し、エチルエーテルで洗浄し、1. 7gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸を得た。エチルアルコールからの再結晶によりオフホワイト色の固体、融点203—204°を得た。

【0108】元素分析

C23H22N2O3Sの計算値: C, 67. 96; H, 5. 46; N, 6. 89

測定値: C, 67. 77; H, 5. 36; N, 6. 71%

実施例2

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロプロピル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

5. 0gの(E)-3-[2-[4-(シクロプロピル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、3. 35gのホモフタル酸無水物及び100mlのトルエンの溶液を0. 5時間加熱還流した。冷却後、形成された固体を濾過により集め、この物質をエチルエーテルを用いて摩碎し、7. 4gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロプロピル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸を得た。アセトニトリルから

の再結晶により5.1gの物質、融点200-201°を得た。

【0109】元素分析

C23H20N2O3Sの計算値: C, 68. 30; H, 4. 98; N, 6. 93

測定値: C, 67. 92; H, 4. 97; N, 6. 83%

実施例3

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

1. 28gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0. 81gのホモフタル酸無水物、50mlのトルエン及び25mlのテトラヒドロフランの溶液を0. 5時間加熱還流した。回転蒸発により溶媒を除去し、残留物質をエチルエーテルを用いて摩碎し、1. 15gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸を得た。アセトニトリルからの再結晶により0. 81gの物質、融点204-206°を得た。

【0110】元素分析

C24H22N2O3Sの計算値: C, 68. 88; H, 5. 30; N, 6. 69

測定値: C, 68. 15; H, 5. 21; N, 6. 54%

実施例4

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエステル

200mlのエチルエーテル/メチレンクロリド(1:3v/v)中の(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸の懸濁液を、過剰のジアゾメタンのエチルエーテル溶液で処理した。10分後、窒素流を用いて過剰のジアゾメタンを除去し、残留溶媒を真空中で除去し、残留物質をメチレンクロリド中に取り上げた。この溶液を水(2x15ml)で洗浄し、乾燥した(MgSO4)。真空中で揮発性物質を除去し、酢酸エチルから再結晶し、2. 2gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエスティルをオフホワイト色の固体、融点143-144°として得た。

【0111】元素分析

C25H24N2O3Sの計算値: C, 69. 42; H, 5. 59; N, 6. 48

測定値: C, 69. 21; H, 5. 63; N, 6. 49%

実施例5

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-N, N-ジメチルベンズアミド

0. 836gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、0. 38gのジエチルクロロホスフェート、2. 2gのトリエチルアミン、1. 8gのジメチルアミンヒドロクロリド及び25mlのテトラヒドロフランの混合物を室温で20時間保存した。溶媒を真空中で除去し、残留物質を100mlのメチレンクロリドに取り上げ、その後水(3x30ml)で洗浄し乾燥し(MgSO4)、溶媒を真空中で除去した。残留物質をエタノールから結晶化し、(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-N, N-ジメチルベンズアミドをオフホワイト色の固体、融点125-127°として得た。

【0112】元素分析

C26H27N3O2Sの計算値: C, 70. 09; H, 6. 11; N, 9. 43

測定値: C, 69. 92; H, 6. 25; N, 9. 42%

実施例6

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンジルアルコール

0. 865gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエスティル、0. 5gのナトリウムボロハイドライド、75mlのテトラヒドロフラン及び20mlのメタノールの混合物を窒素雰囲気下で20時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物質を水と混合してメチレンクロリドで抽出した。合わせた混合物を水で洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮した。残留物質を、溶離剤として酢酸エチルを用いたフロリシル上のクロマトグラフィーによりさらに精製し、(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンジルアルコールを得た。

【0113】別法として、上記の化合物を以下の通りに製造した: 0. 256gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン及び0. 148gの3-イソクロマノンの溶液を126°の油浴中で17時間加熱した。残留物質を、溶離剤として酢酸エチル-ヘキサン(1:4v/v)を用いたシリカゲルクロマ

トグラフィーにより精製し、(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンジルアルコールを得た。

【0114】実施例7

(E)-3-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエステル

1. 0gの3-カルボキシメチル安息香酸メチルエステル、1. 3gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、1. 0gのN-エチル-N-(ジメチルアミノプロピル)カーボジイミド、2. 4gの4-ジメチルアミノピリジン及び75mlのメチレンクロリドの溶液を0oにて保存した。16時間後、反応混合物を75mlの水で洗浄し、乾燥し(MgSO4)、回転蒸発により溶媒を除去した。残留物質を酢酸エチル／ヘキサンを用いて摩碎し、1. 7gの(E)-3-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエステル、融点119-120oを得た。

【0115】実施例8

(E)-3-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0. 5gの(E)-3-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエステル、20mlのテトラヒドロフラン、3mlのメタノール、3mlの水及び353mgの水酸化リチウム-水和物の溶液を室温で20時間放置した。回転蒸発により溶媒を除去し、残留物質を30mlの水に取り上げた。過剰の酢酸を加え、2-プロパノールから再結晶すると0. 49gの(E)-3-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点208-209oが沈殿した。

【0116】元素分析

C24H22N2O3Sの計算値: C, 68. 88; H, 5. 30; N, 6. 69; S, 7. 66

測定値: C, 68. 78; H, 5. 35; N, 6. 55; S, 7. 55%

実施例9

(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエステル

1. 0gの4-カルボキシメチル安息香酸メチルエステル、1. 3gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、1. 0gのN-エチル-N-(ジメチルアミノプロピル)カーボジイミド、2. 4gの4-ジメチルアミノピリジン及び75mlのメチレンクロリドの溶液を0oにて保存した。16時間後、反応混合物を75mlの水で洗浄し、乾燥し(MgSO4)、回転蒸発により溶媒を除去した。残留物質を酢酸エチルから再結晶し、2. 1gの(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエステル、融点163-164oを得た。

【0117】実施例10

(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0. 5gの(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸メチルエステル、20mlのテトラヒドロフラン、3mlのメタノール、3mlの水及び0. 35gの水酸化リチウム-水和物の溶液を室温で20時間放置した。回転蒸発により溶媒を除去し、残留物質を30mlの水に取り上げた。過剰の酢酸を加え、2-プロパノールから再結晶すると0. 5gの(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点262-263oが沈殿した。

【0118】元素分析

C24H22N2O3Sの計算値: C, 68. 88; H, 5. 30; N, 6. 69; S, 7. 66

測定値: C, 68. 60; H, 5. 30; N, 6. 61; S, 7. 59%

実施例11

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロペンチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

2. 7gの(E)-3-[2-[4-(シクロペンチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、1. 78gのホモフタル酸無水物及び40mlのトルエンの溶液を0. 5時間加熱還流した。冷却濾過の後、3. 75gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロペンチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点209-210o(テトラヒドロフランから)を得た。

【0119】元素分析

C25H24N2O3Sの計算値: C, 69. 42; H, 5. 59; N, 6. 48

測定値: C, 69. 56; H, 5. 48; N, 6. 56%

## 実施例12

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘキシル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

2.8gの(E)-3-[2-[4-(シクロヘキシル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、1.78gのホモフタル酸無水物及び40mlのトルエンの溶液を0.5時間加熱還流した。冷却濾過の後、4.12gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘキシル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点210-211°(テトラヒドロフランから)を得た。

## 【0120】元素分析

C26H26N2O3Sの計算値:C, 69.63; H, 5.87; N, 6.27

測定値:C, 69.94; H, 5.93; N, 6.29%

## 実施例13

## (A)プロモメチルシクロヘプチルケトン

100mlのメチルアルコール中の19.0gのシクロヘプチルメチルケトンの氷冷溶液に、7mlの臭素を滴下して処理した。5分後、氷浴を除去し、反応混合物を室温に温めた。その後反応混合物を500mlの水で希釈し、エチルエーテル(3x75ml)で抽出した。合わせた抽出物を重炭酸ナトリウム飽和溶液及びブランで洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮して29.9gのプロモメチルシクロヘプチルケトンを油状で得た。

## 【0121】(B)2-カーボエトキシ-4-シクロヘプチルチアゾール

22.9gのプロモメチルシクロヘプチルケトン、13.0gのエチルチオオキサメート及び200mlのエチルアルコールの溶液を4時間加熱還流し、その後揮発性物質を真空中で除去し、残留物質を過剰の重炭酸ナトリウム飽和溶液と混合した。この混合物をメチレンクロリドで抽出し、合わせた抽出物を乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮して25.4gの2-カーボエトキシ-4-シクロヘプチルチアゾールを油状で得た。

## 【0122】(C)4-シクロヘプチル-2-チアゾールメタノール

25.4gの2-カーボエトキシ-4-シクロヘプチルチアゾール及び200mlのエチルアルコールの氷冷溶液にナトリウムボロハイドライド(6.4g)を1度に加えた。30分後に氷浴を除去し、反応混合物を室温に温めた。16時間後、反応混合物を400mlの氷水で希釈し、メチレンクロリドで抽出した。合わせた抽出物をブランで洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮し、18.6gの4-シクロヘプチル-2-チアゾールメタノールを油状で得た。

## 【0123】(D)2-クロロメチル-4-シクロヘプチルチアゾール

200mlのメチレンクロリド中の18.6gの4-シクロヘプチル-2-チアゾールメタノールの氷冷溶液にチオニルクロリド(11.4ml)を加えた。5分後、氷浴を除去し、溶液を室温に温めた。16時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物質を過剰の水及び重炭酸ナトリウム飽和溶液と混合した。この混合物をエチルエーテルで抽出し、合わせた抽出物をブランで洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮して17.8gの物質を得た。この物質を溶離剤としてメチレンクロリドを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製し、8.16gの2-クロロメチル-4-シクロヘプチルチアゾールを油状で得た。

## 【0124】(E)[4-(シクロヘプチル-2-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド

8.1gの2-クロロメチル-4-シクロヘプチルチアゾール、9.2gのトリフェニルホスフィン及び100mlのトルエンの混合物を48時間加熱還流した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、固体を150mlのテトラヒドロフランと混合した。この混合物を500mlに1時間加熱し、室温に冷却し、濾過し、10gの[4-(シクロヘプチル-2-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド、融点189-191°を得た。

## 【0125】(F1)(E)-4-シクロヘプチル-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール

100mlのテトラヒドロフラン中の4.6gの[4-(シクロヘプチル-2-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリドの懸濁液を室温及びアルゴン雰囲気下で1.05gのカリウムtert-ブトキシドと反応させた。1時間後、1.4gの3-ニトロベンズアルデヒドを加え、混合物を2時間攪拌し、その後それを500mlの水で希釈し、メチレンクロリドで抽出した。合わせた抽出物をブランで洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮し、4.9gの(E)-4-シクロヘプチル-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾールを得た。

## 【0126】(F2)(E)-4-シクロヘプチル-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール

6.57gのプロモメチルシクロヘプチルケトン、6.24gの(E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペンチオアミド及び100mlのエチルアルコールの溶液を16時間加熱還流し、その後それを200mlの氷水で希釈し、メチレンクロリドで抽出した。合わせた抽出物を重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮し、エチルエーテル/ヘキサンから結晶化の後、6.17gの(E)-4-シクロヘプチル-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール、融点60°を得た。

## 【0127】(G)(E)-3-[2-[4-(シクロヘプチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン

5.7gの(E)-4-シクロヘプチル-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール、60mlのエチルアルコール及び13.7gの塩化錫(II)二水和物の混合物を2時間加熱還流した。その後冷却した反応混合物を

200mlの1. 5N水酸化ナトリウム溶液で希釈し、この混合物をエチルエーテルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、7. 9gの残留物質を得、それを溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、3. 9gの(E)-3-[2-[4-(シクロヘプチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミンを油状で得た。

【0128】(H)(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘプチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

2. 1gの(E)-3-[2-[4-(シクロヘプチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、1. 25gのホモフタル酸無水物及び30mlのトルエンの溶液を0. 5時間加熱還流した。冷却及び濾過の後、2. 31gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘプチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点189-190°(テトラヒドロフランから)を得た。

【0129】元素分析

C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値: C, 70. 41; H, 6. 13; N, 6. 08

測定値: C, 70. 43; H, 6. 14; N, 6. 00%

実施例14

(A)プロモメチルシクロヘプチルケトン

50mlのメチルアルコール中の5. 5gのシクロオクチルメチルケトンの氷冷溶液に、1. 95gの臭素を滴下して処理した。5分後、氷浴を除去し、反応混合物を室温に温めた。その後反応混合物を200mlの水で希釈し、エチルエーテル(3x60ml)で抽出した。合わせた抽出物を重炭酸ナトリウム飽和溶液及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮して6. 2gのプロモメチルシクロオクチルケトンを油状で得た。

【0130】(B)(E)-4-シクロオクチル-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール

6. 2gのプロモメチルシクロオクチルケトン、5. 6gの(E)-3-(3-ニトロフェニル)-2-プロペンチオアミド及び75mlのエチルアルコールの溶液を1時間加熱還流し、その後それを200mlの氷水で希釈し、メチレンクロリドで抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮して油を得、それを溶離剤としてメチレンクロリドを用いたフロリシル上のクロマトグラフィーによりさらに精製し、エチルアルコールからの結晶化の後4. 5gの(E)-4-シクロオクチル-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール、融点64-65°を得た。

【0131】元素分析

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sの計算値: C, 66. 64; H, 6. 48; N, 8. 18

測定値: C, 66. 47; H, 6. 30; N, 8. 32%

(C)(E)-3-[2-[4-(シクロオクチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン

2. 0gの(E)-4-シクロオクチル-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール、50mlのエチルアルコール及び4. 6gの塩化錫(II)二水和物の混合物を1. 2時間加熱還流した。その後冷却した反応混合物を200mlの1. 5N水酸化ナトリウム溶液で希釈し、この混合物をエチルエーテルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、残留物質を、溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製し、1. 8gの(E)-3-[2-[4-(シクロオクチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミンを油状で得た。

【0132】(D)(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロオクチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0. 6gの(E)-3-[2-[4-(シクロオクチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0. 312gのホモフタル酸無水物及び25mlのトルエンの溶液を0. 25時間加熱還流した。冷却及び濾過の後、0. 5gの生成物を得た。酢酸エチル/アセトニトリルから再結晶し、(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロヘプチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点180-182°を得た。

【0133】元素分析

C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値: C, 70. 86; H, 6. 37; N, 5. 90

測定値: C, 70. 62; H, 6. 43; N, 5. 95%

実施例15

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンゼン酢酸

0. 64gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミン、0. 97gの1, 2-フェニレンジ酢酸、0. 31gの4-ジメチルアミノピリジン、0. 48gのN-エチル-N-(ジメチルアミノ)プロピルカーボジイミドヒドロクロリド及び50mlのメチレンクロリドの溶液を室温で18時間保存した。この時点で反応溶液を水(3x15ml)、1N塩酸(15ml)、塩化ナトリウム飽和溶液(15ml)で洗浄し、乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。得られた溶液を回転蒸発させ、エチルエーテルで摩碎した後0. 8gの生成物を得た。アセトニトリルから再結晶し、0. 35gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルア

ミノ]-2-オキソエチル]ベンゼン酢酸、融点160-162°を得た。

【0134】元素分析

C25H24N2O3Sの計算値: C, 69. 42; H, 5. 59; N, 6. 48

測定値: C, 69. 47; H, 5. 64; N, 6. 66%

実施例16

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンゼン酢酸

0. 61gの(E)-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミン、0. 97gの1, 2-フェニレンジ酢酸、0. 31gの4-ジメチルアミノピリジン、0. 48gのN-エチル-N-(ジメチルアミノ)プロピルカーボジイミドヒドロクロリド及び50mlのメチレンクロリドの溶液を室温で18時間保存した。この時点で反応溶液を水(3×15ml)、1N塩酸(15ml)、塩化ナトリウム飽和溶液(15ml)で洗浄し、乾燥した(MgSO4)。得られた溶液を回転蒸発させ、エチルエーテルで摩碎した後0. 7gの生成物を得た。アセトニトリルから再結晶し、0. 35gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]ベンゼン酢酸、融点144-146°を得た。

【0135】元素分析

C24H24N2O3Sの計算値: C, 68. 55; H, 5. 75; N, 6. 66

測定値: C, 68. 65; H, 5. 69; N, 6. 96%

実施例17

(E)-3-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]フェニル酢酸

0. 61gの(E)-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミン、0. 97gの1, 3-フェニレンジ酢酸、0. 31gの4-ジメチルアミノピリジン、0. 48gのN-エチル-N-(ジメチルアミノ)プロピルカーボジイミドヒドロクロリド及び50mlのメチレンクロリドの溶液を室温で18時間保存した。この時点で反応溶液を水(3×15ml)、1N塩酸(15ml)、塩化ナトリウム飽和溶液(15ml)で洗浄し、乾燥した(MgSO4)。得られた溶液を回転蒸発させ、エチルエーテルで摩碎した後0. 8gの生成物を得た。アセトニトリルから再結晶し、0. 4gの(E)-3-[2-[3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]フェニル酢酸、融点122-124°を得た。

【0136】元素分析

C24H24N2O3Sの計算値: C, 68. 55; H, 5. 75; N, 6. 66

測定値: C, 68. 15; H, 5. 93; N, 6. 75%

実施例18

(A)2-カーボエトキシ-4-(1-メチルエチル)チアゾール

5. 0gの1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン、4. 4gのエチルチオオキサメート及び100mlのエチルアルコールを含む溶液を16時間加熱還流し、その後揮発性物質を真空中で除去し、残留物質を過剰の重炭酸ナトリウム飽和溶液と混合した。この混合物をメチレンクロリドで抽出し、合わせた抽出物を乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮し、4. 8gの2-カーボエトキシ-4-(1-メチルエチル)チアゾールを得た。

【0137】(B)4-(1-メチルエチル)-2-チアゾールメタノール

4. 5gの2-カーボエトキシ-4-(1-メチルエチル)チアゾール、100mlのエチルアルコール及び1. 1gのナトリウムボロハイドライドの溶液を4時間加熱還流した。その後反応混合物を真空中で最初の体積の半分に濃縮し、150mlの水で希釈し、メチレンクロリドで抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮して4. 0gの4-(1-メチルエチル)-2-チアゾールメタノール、融点80-82°を得た。

【0138】(C)2-ヨードメチル-4-(1-メチルエチル)チアゾール

2. 5gの4-(1-メチルエチル)-2-チアゾールメタノール、6. 3gのトリフェニルホスフィン、2. 2gのイミダゾール及び100mlのトルエンの混合物をすべての固体が溶解するまで加温した。この溶液を100mlに冷却し、6. 1gのヨウ素を加えた。2時間後、混合物を過剰のナトリウムチオサルフェート溶液で洗浄した。水層をエチルエーテルで逆抽出し、合わせた有機層をブランで洗浄し、その後乾燥した(MgSO4)。真空中で溶媒を除去し、5. 0gの2-ヨードメチル-4-(1-メチルエチル)チアゾールを油状で得た。

【0139】(D)[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]メチル]トリフェニルホスホニウムヨーダイド

5. 0gの2-ヨードメチル-4-(1-メチルエチル)チアゾール、4. 7gのトリフェニルホスフィン及び100mlのトルエンの混合物を90°に0. 5時間加熱した。室温に冷却後、混合物を濾過し、固体をエチルエーテルで洗浄し、5. 4gの[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]メチル]トリフェニルホスホニウムヨーダイドを得た。

【0140】(E)(E)-4-(1-メチルエチル)-2-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)エテニル]チアゾー

ル

35mlのテトラヒドロフラン中の1.6gの[4-(1-メチルエチル-2-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムヨーダイドの混合物をアルゴン雰囲気下で密閉し、1.9mlのヘキサン中の1.6M n-ブチルリチウムを滴下して反応させた。1時間後、15mlのテトラヒドロフラン中の0.5gの2-メチル-5-ニトロベンズアルデヒドの溶液を加えた。2時間後、混合物を真空中で濃縮し、残留物質を、溶離剤として酢酸エチル-ヘキサン(1:9v/v)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより分離し、1.9gの(E)-4-(1-メチルエチル)-2-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール、融点87-88°を得た。

#### 【0141】元素分析

C15H16N2O2Sの計算値: C, 62.48; H, 5.59; N, 9.71; S, 11.12

測定値: C, 62.09; H, 5.55; N, 9.66; S, 10.79%

(F) (E)-4-メチル-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン  
1.2gの(E)-4-(1-メチルエチル)-2-[2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール、  
3.2gの塩化錫(II)二水和物及び50mlのエチルアルコールの溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を氷浴中で冷却し、その後50mlの3N水酸化ナトリウム溶液で希釈した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、1.2gの(E)-4-メチル-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、融点60-61°(ヘキサンから)を得た。

#### 【0142】元素分析

C15H18N2Sの計算値: C, 69.73; H, 7.02; N, 10.84; S, 12.41

測定値: C, 69.90; H, 6.97; N, 10.81; S, 12.53%

(G) (E)-2-[2-[4-メチル-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0.5gの(E)-4-メチル-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、  
0.5gのホモフタル酸無水物及び35mlのトルエンの混合物を1時間加熱還流した。冷却及びヘキサンを用いた希釈の後、濾過により0.5gの(E)-2-[2-[4-メチル-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点181-183°を単離した。

#### 【0143】実施例19

(A) (E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロペンアミド

10gの(E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロペン酸及び50mlのチオニルクロリドの混合物を5時間加熱還流した。過剰のチオニルクロリドをトルエンフラッシング(2x)しながら真空中で除去し、その後残留物質を0°にて濃水酸化アンモニウム溶液と混合し、アセトニトリルから再結晶した後、(E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロペンアミド、融点208-210°を形成した。

#### 【0144】元素分析

C9H7CIN2O3の計算値: C, 47.70; H, 3.11; N, 12.36

測定値: C, 47.37; H, 3.03; N, 12.27%

(B) (E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロペンチオアミド

5.0gの(E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロペンアミド、4.4gのLawesson's試薬及び100mlのテトラヒドロフランの溶液をアルゴン雰囲気下、室温にて16時間攪拌した。その後揮発性物質を真空中で除去し、残留物質を100mlのメチレンクロリドでスラリ化し、(E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロペンチオアミドをオレンジ色の固体、融点236-238°(アセトニトリルから)として得た。

#### 【0145】元素分析

C9H7CIN2O2Sの計算値: C, 44.50; H, 2.90; N, 11.54

測定値: C, 43.98; H, 2.81; N, 11.38%

(C) (E)-2-[2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)エテニル]-4-(1-メチルエチル)チアゾール

2.0gの(E)-3-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)-2-プロペンチオアミド、3.0gの1-ブロモ-3-メチル-2-ブタノン及び25mlのエチルアルコールの溶液を5時間加熱し、穏やかに還流した。その後揮発性物質を真空中で除去し、残留物質を、溶離剤としてメチレンクロリドを用いた100gのアルミナ上のクロマトグラフィーにより分離し、(E)-2-[2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)エテニル]-4-(1-メチルエチル)チアゾールを黄色固体、融点86-89°として得た。

#### 【0146】元素分析

C14H13CIN2O2Sの計算値: C, 54.46; H, 4.24; N, 9.07

測定値: C, 54.37; H, 4.23; N, 9.08%

(D) (E)-4-クロロ-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン

3.0gの(E)-2-[2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)エテニル]-4-(1-メチルエチル)チアゾール、  
8.0gの塩化錫(II)二水和物及び100mlのエチルアルコールの溶液を1時間加熱還流した。その後反応混

合物を最初の体積の半分に濃縮し、氷水で希釈し、3Nの水酸化ナトリウム溶液で塩基性化し、メチレンクロリドで抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、真空中で濃縮し、(E)-4-クロロ-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、融点82-85°(ヘキサンから)を得た。

【O147】元素分析

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>CIN<sub>2</sub>Sの計算値: C, 60. 31; H, 5. 42; N, 10. 05

測定値: C, 59. 64; H, 5. 37; N, 9. 80%

(E)-(E)-2-[2-[4-クロロ-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

1. 28gの(E)-4-クロロ-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0. 81gのホモフタル酸無水物、50mlのトルエン及び25mlのテトラヒドロフランの溶液を0. 5時間加熱還流した。回転蒸発により溶媒を除去し、残留物質をエチルエーテルを用いて摩碎し、1. 15gの生成物を得た。アセトニトリルから再結晶し、0. 81gの(E)-2-[2-[4-クロロ-3-[2-[4-(1-メチルエチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点204-206°(酢酸エチル/エチルアルコールから)を得た。

【O148】元素分析

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値: C, 62. 05; H, 4. 80; N, 6. 35

測定値: C, 61. 95; H, 4. 83; N, 6. 07%

実施例20

(A) (E)-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル

3. 9gのプロモピルビン酸エチル、4. 2gのm-ニトロチオシンナミド及び100mlのエタノールの溶液を1時間加熱還流した。反応混合物を氷-水に注ぎ、メチレンクロリドで抽出した。メチレンクロリド溶液を水で洗浄し、乾燥( $MgSO_4$ )、溶媒を真空中で蒸発させ、6. 0gの(E)-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル、融点151-153°(酢酸エチルから)を得た。

【O149】元素分析

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sの計算値: C, 55. 26; H, 3. 97; N, 9. 21

測定値: C, 55. 38; H, 3. 88; N, 9. 14%

(B) (E)-2-[2-(3-アミノフェニル)エテニル]-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル

1. 5gの(E)-2-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル、3. 87gの塩化錫(II)-水和物、及び100mlのエタノールの溶液を16時間加熱還流した。その後反応混合物を氷-水に注ぎ、水酸化アンモニウム溶液で塩基性化し、メチレンクロリドで抽出した。メチレンクロリド溶液を水、飽和ブラインで洗浄し、乾燥した( $MgSO_4$ )。真空中で溶媒を蒸発させ、1. 1gの(E)-2-[2-(3-アミノフェニル)エテニル]-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル、融点112-113°(エタノールから)を得た。

【O150】元素分析

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sの計算値: C, 61. 29; H, 5. 14; N, 10. 21

測定値: C, 60. 61; H, 5. 08; N, 9. 91%

(C) (E)-2-[2-[3-[2-[4-(エトキシカルボニル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0. 5gの(E)-2-[2-(3-アミノフェニル)エテニル]-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル、0. 3gのホモフタル酸無水物、15mlのトルエン及び5mlのテトラヒドロフランの溶液を0. 5時間加熱還流した。冷却すると固体が形成され、それを濾別して0. 8gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(エトキシカルボニル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点221-223°(エタノールから)を得た。

【O151】元素分析

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Sの計算値: C, 63. 29; H, 4. 62; N, 6. 42

測定値: C, 62. 99; H, 4. 58; N, 6. 40%

実施例21

(E)-2-[2-[3-[(2-カルボキシフェニル)-1-オキソエチル]アミノ]フェニル]エテニル]-4-チアゾールカルボン酸

0. 436gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(エトキシカルボニル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、0. 168gの水酸化リチウム及び25mlのテトラヒドロフラン/水(4:1v/v)の混合物を蒸気浴上で4時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、残留物質を水に溶解した。酢酸を用いてこの溶液を酸性化し、濾過及び水による洗浄の後、エタノールから再結晶して0. 4gの(E)-2-[2-[3-

[(2-カルボキシフェニル)-1-オキソエチル]アミノ]フェニル]エテニル]-4-チアゾールカルボン酸、融点141-143°を得た。

【0152】元素分析

C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Sの計算値: C, 61. 76; H, 3. 95; N, 6. 86

測定値: C, 60. 69; H, 4. 13; N, 6. 89%

実施例22

(A)シクロブタンカーボチオアミド

13. 5gのシクロブタンカルボキシアミド、27. 5gのLawesson's試薬及び500mlのテトラヒドロフランの混合物を16時間加熱還流した。その後揮発性成分を真空中で除去し、残留物質を、溶離剤として酢酸エチルを用いたフロリシル上のクロマトグラフィーにより分離し、9. 7gのシクロブタンカーボチオアミド、融点61-64°を得た。

【0153】(B)2-シクロブチル-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル

9. 7gのシクロブタンカーボチオアミド、16. 5gのプロモピルビン酸エチル及び200mlのエチルアルコールの混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を真空中で一部濃縮し、残留物質を氷水及び過剰の重炭酸ナトリウム飽和溶液で希釈した。固体を集め、ペンタンから再結晶の後7. 0gの2-シクロブチル-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル、融点48-50°を得た。

【0154】元素分析

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>Sの計算値: C, 56. 85; H, 6. 20; N, 6. 63

測定値: C, 56. 59; H, 6. 12; N, 6. 48%

(C)2-シクロブチル-4-チアゾールメタノール

100mlのエチルアルコール中の6. 3gの2-シクロブチル-4-チアゾールカルボン酸エチルエステル氷冷溶液にナトリウムボロハイドライド(2. 3g)を少しずつ10分かけて加えた。氷浴を除去し、反応混合物を室温で30時間攪拌し、その間に追加の0. 46gのナトリウムボロハイドライドを加えた。その後反応混合物を200mlの氷水で希釈し、エチルエーテルで抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、5. 1gの2-シクロブチル-4-チアゾールメタノールを油状で得た。

【0155】(D)4-クロロメチル-2-シクロブチルチアゾール

5. 1gの2-シクロブチル-4-チアゾールメタノール、5mlのチオニルクロリド及び100mlのメチレンクロリドの溶液を室温で2時間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、残留物質を100mlのメチレンクロリドに取り上げ、重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、6gの暗色の油を得た。この物質を、溶離剤として酢酸エチル/メチレンクロリド(1:1v/v)を用いたフロリシル上のクロマトグラフィーによりさらに精製し、4. 8gの4-クロロメチル-2-シクロブチルチアゾールを油状で得た。

【0156】(E)[(2-シクロブチル-4-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリド

4. 8gの4-クロロメチル-2-シクロブチルチアゾール、7. 0gのトリフェニルホスフィン及び125mlのトルエンの混合物を16時間加熱還流し、その後室温に冷却した。その後混合物を濾過し、4. 8gの[(2-シクロブチル-4-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリドを得た。

【0157】(F)(E)-2-シクロブチル-4-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール

80mlのテトラヒドロフラン中の1. 8gの[(2-シクロブチル-4-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムクロリドのスラリをアルゴン雰囲気下で密閉し、混合物を氷浴で冷却した。ナトリウムハイドライド(0. 2g、50%油性分散液)を加え、攪拌及び冷却を30分続け、その後0. 6gの3-ニトロベンズアルデヒドを加えた。冷却浴を除去し、混合物を室温で1時間攪拌した。その後混合物を濾過し、真空中で濃縮し、残留物質を100mlのメチレンクロリドに取り上げた。この溶液をその後水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、真空中で濃縮し、0. 8gの(E)-2-シクロブチル-4-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール、融点112-115°を得た。

【0158】(G)(E)-3-[2-[2-シクロブチル-4-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン

0. 3gの(E)-2-シクロブチル-4-[2-(3-ニトロフェニル)エテニル]チアゾール、0. 9gの塩化錫(II)ニ水和物及び50mlのエチルアルコールの混合物を16時間加熱還流した。その後混合物を氷水で希釈し、過剰の3N水酸化ナトリウム溶液で塩基性化した。この混合物をメチレンクロリドで抽出し、合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥した(MgSO<sub>4</sub>)。真空中で濃縮し、0. 3gの(E)-3-[2-シクロブチル-4-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミンを得た。

【0159】(H)(E)-2-[2-[3-[2-シクロブチル-4-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0. 13gの(E)-3-[2-シクロブチル-4-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0. 094gのホモタル酸無水物及び10mlのトルエンの混合物を蒸気浴上で1時間加熱し、その後室温に冷却した。反応混合

物を濾過し、0. 1gの(E)-2-[2-[3-[2-(2-シクロブチル-4-チアゾリル)エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点198-199°(アセトニトリルから)を得た。

【0160】元素分析

C24H22N2O3Sの計算値: C, 68. 88; H, 5. 30; N, 6. 69

測定値: C, 67. 98; H, 5. 35; N, 6. 55%

実施例23

(E)-2-[3-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル]フェニルアミノ]-3-オキソプロピル]安息香酸エチルエステル

0. 44gの2-(エトキシカルボニル)-ベンゼンプロパン酸及び25mlのメチレンクロリドの溶液を、0. 51gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0. 4gのN-エチル-N-(ジメチルアミノプロピル)カーボジイミド、1. 0gの4-ジメチルアミノピリジン及び25mlのメチレンクロリドの溶液に0°で加えた。16時間後、反応混合物を30mlの水で洗浄し、乾燥し(MgSO4)、溶媒を回転蒸発により除去した。残留物質をエチルエーテルから再結晶し、0. 87gの(E)-2-[3-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル]フェニルアミノ]-3-オキソプロピル]安息香酸エチルエステル、融点110-111°を得た。

【0161】元素分析

C27H28N2O3Sの計算値: C, 70. 41; H, 6. 13; N, 6. 08; S, 6. 96

測定値: C, 70. 30; H, 6. 09; N, 5. 88; S, 6. 90%

実施例24

(E)-2-[3-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル]フェニルアミノ]-3-オキソプロピル]安息香酸

0. 457gの(E)-2-[3-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル]フェニルアミノ]-3-オキソプロピル]安息香酸エチルエステル、25mlのテトラヒドロフラン、8mlのメタノール、8mlの水及び0. 282gの水酸化リチウム-水和物の溶液を室温で20時間放置した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物質を30mlの水に取り上げた。過剰の酢酸を添加すると、0. 42gの(E)-2-[3-[2-(4-シクロブチル-2-チアゾリル)エテニル]フェニルアミノ]-3-オキソプロピル]安息香酸、融点238-239°が沈殿した。

【0162】実施例25

(A) (E)-3-[2-(4-(シクロブチル)-2-チアゾリル)エテニル]ベンゼンカルボキシアルデヒド  
27. 05gの[(2-シクロブチル-4-チアゾリル)メチル]トリフェニルホスホニウムヨーダイド及び300mlのトラヒドロフランのスラリをアルゴン雰囲気下で密閉し、氷浴中で冷却した。カリウムtert-ブトキシド(6. 2g)を1度に加え、その後氷浴を除去し、混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をその後100mlのテトラヒドロフラン中の6. 7gのイソフタル酸無水物の溶液に加え、反応混合物を室温に16時間保った。その後反応混合物を真空中でその最初の体積の約4分の1に濃縮し、残留物質を300mlの水で希釈した。この混合物をエチルエーテルで抽出し、合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮した。残留物質を少量のエチルエーテル-ヘキサン(1:1v/v)と混合し、濾過し、濾液を溶離剤として酢酸エチル-ヘキサン(1:7v/v)を用いたシリカゲルクロマトグラフィーによりさらに精製し、12. 2gの(E)-3-[2-(4-(シクロブチル)-2-チアゾリル)エテニル]ベンゼンカルボキシアルデヒド、融点78-80°を得た。

【0163】(B) (E)-3-[2-(4-シクロブチル)-2-チアゾリル)エテニル]安息香酸

3. 15gの(E)-3-[2-(4-(シクロブチル)-2-チアゾリル)エテニル]ベンゼンカルボキシアルデヒド、1. 44gのカリウムtert-ブトキシド及び100mlのtert-ブタノールの混合物を空気に暴露しながら2時間加熱還流した。その後この混合物を100mlの氷水で希釈した。この混合物を酢酸で酸性化し、メチレンクロリドで抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO4)、真空中で濃縮して(E)-3-[2-(4-シクロブチル)-2-チアゾリル)エテニル]安息香酸、融点172-175°(酢酸エチルから)を得た。

【0164】元素分析

C16H15NO2Sの計算値: C, 67. 33; H, 5. 29; N, 4. 90

測定値: C, 67. 46; H, 5. 13; N, 4. 65%

(C) (E)-2-[[3-[2-(4-シクロブチル)-2-チアゾリル)エテニル]フェニル]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸

1. 3gの(E)-3-[2-(4-シクロブチル)-2-チアゾリル)エテニル]安息香酸、0. 45mlのオキザリルクロリド、40mlのメチレンクロリド及び0. 3mlのジメチルホルムアミドの混合物を室温で16時間攪拌した、その後混合物を真空中で濃縮した。残留物質の一部(0. 6g)を50mlのジメチルホルムアミド、0. 37gの2-(アミノメチル)安息香酸、及び0. 51gのトリエチルアミンの溶液と混合し、室温で攪拌した。3時間後、混

合物を水で洗浄し、乾燥し( $MgSO_4$ )、真空中で濃縮した。残留物質をシリカゲルクロマトグラフィーで分離し、(E)-2-[[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニル]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸、融点185-187°(酢酸エチルから)を得た。

【0165】実施例26

(E)-5-ニトロ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0.4gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、1.0gの5-ニトロホモフタル酸無水物、50mlのトルエン及び10mlのテトラヒドロフランの溶液を0.5時間加熱還流した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物質をアセトニトリルを用いて摩碎し、(E)-5-ニトロ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点233-235°を得た。

【0166】元素分析

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Sの計算値: C, 62.22; H, 4.56; N, 9.07; S, 6.92

測定値: C, 62.12; H, 4.45; N, 9.04; S, 6.83%

実施例27

(E)-5-クロロ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0.65gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0.5gの5-クロロホモフタル酸無水物及び50mlのトルエンの溶液を0.5時間加熱還流した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物質をエタノールを用いて摩碎し、(E)-5-クロロ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点223-225°を得た。

【0167】元素分析

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>1</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値: C, 63.64; H, 4.67; N, 6.18; S, 7.08; Cl, 7.83

測定値: C, 63.36; H, 4.83; N, 6.00; S, 6.92; Cl, 7.66%

実施例28

(E)-3-フルオロ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0.326gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0.525gの3-フルオロホモフタル酸無水物及び25mlのトルエンの溶液を0.5時間加熱還流した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物質をアセトニトリルを用いて摩碎し、(E)-3-フルオロ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点221-222°を得た。

【0168】元素分析

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値: C, 66.03; H, 4.85; N, 6.42; S, 7.35; F, 4.35

測定値: C, 65.89; H, 4.73; N, 6.35; S, 7.37; F, 4.53%

実施例29

(E)-5-メトキシ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0.4gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0.4gの5-メトキシホモフタル酸無水物、50mlのトルエン及び10mlのテトラヒドロフランの溶液を0.5時間加熱還流した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物質をエタノールを用いて摩碎し、(E)-5-メトキシ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点190-191°を得た。

【0169】実施例30

(E)-5-フルオロ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0.326gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0.525gの3-メトキシホモフタル酸無水物及び25mlのトルエンの溶液を0.5時間加熱還流した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物質をアセトニトリルを用いて摩碎し、(E)-5-フルオロ-2-[[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点211-212°を得た。

【0170】元素分析

C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値: C, 66.03; H, 4.85; N, 6.42; S, 7.35; F, 4.35

測定値: C, 65.76; H, 4.68; N, 6.40; S, 7.33; F, 4.46%

## 実施例31

(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メキシ安息香酸メチルエステル

0.49gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0.43gの4-カルボキシメチル-3-メキシ安息香酸メチルエステル、0.4gのN-エチル-N-(ジメチルアミノプロピル)カーボジイミド及び25mlのメチレンクロリドの溶液をフラスコ中に密閉し、25°Cで16時間保存した。その後反応混合物を10mlの水で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を回転蒸発により除去した。残留物質を、溶離剤として酢酸エチルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、0.62gの(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メキシ安息香酸メチルエステル、融点156-157°C(酢酸エチルから)を得た。

## 【0171】元素分析

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sの計算値: C, 67.51; H, 5.67; N, 6.06; S, 6.93

測定値: C, 67.29; H, 5.63; N, 5.91; S, 6.69%

## 実施例32

(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メキシ安息香酸

0.57gの(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メキシ安息香酸メチルエステル、25mlのテトラヒドロフラン、8mlのメタノール及び0.28gの水酸化リチウム-水和物の溶液を25°Cで20時間保存した。溶媒を回転蒸発により除去し、残留物質を50mlの水に溶解した。酢酸を加え、(E)-4-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メキシ安息香酸の沈澱を濾過により単離し、熱アセトニトリルを用いた摩碎の後、融点は242-243°Cであった。

## 【0172】元素分析

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sの計算値: C, 66.94; H, 5.39; N, 6.25; S, 7.15

測定値: C, 66.75; H, 5.38; N, 6.48; S, 7.22%

## 実施例33

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メキシ安息香酸ナトリウム塩

10mlのエチルアルコール中の0.418gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸の溶液を5.0mlの0.2N水酸化ナトリウム溶液と室温で混合した。この混合物をすべての固体が溶解するまで蒸気浴上で加温した。冷却後、反応混合物を40°Cの真空中で濃縮して一定の重量とし、(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸ナトリウム塩を白色固体として得た。

## 【0173】実施例34

(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]-3-メキシ安息香酸トリス-(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩

0.418gの(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸及び0.1214gのトリス-(ヒドロキシメチル)アミノメタンの混合物をエチルアルコール中で、すべての固体が溶解するまで蒸気浴上で加温して溶解した。冷却後、反応混合物を40°Cの真空中で濃縮して一定の重量とし、(E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸トリス-(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩を白色固体として得た。

## 【0174】実施例35

(E)-5-アセトキシ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸

0.58gの(E)-3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミン、0.48gの5-アセトキシホモフル酸無水物及び50mlのトルエンの混合物を蒸気浴上で0.5時間加熱した。混合物を冷却し、形成された固体を濾過により単離し、熱アセトニトリルを用いた摩碎の後0.77gの(E)-5-アセトキシ-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸、融点176-179°Cを得た。

## 【0175】元素分析

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Sの計算値: C, 65.53; H, 5.08; N, 5.88

測定値: C, 65.45; H, 4.84; N, 5.99%

## 実施例36

実施例7及び8と類似の方法で2-カーボメトキシ-1-メチルベンゼン酢酸を(E)-3-[2-[4-(シクロ

ブチル)–2–チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミンと反応させると、(E)–2–[2–[3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ–1–メチル–2–オキソエチル]安息香酸メチルエステルが得られ、これは(E)–2–[2–[3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ–1–メチル–2–オキソエチル]安息香酸に変換される。

【0176】実施例37

実施例7及び8と類似の方法で2–カーボメトキシ–1, 1–ジメチルベンゼン酢酸を(E)–3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミンと反応させると、(E)–2–[2–[3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]–1, 1–ジメチル–2–オキソエチル]安息香酸メチルエステルが得られ、これは(E)–2–[2–[3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]–1, 1–ジメチル–2–オキソエチル]安息香酸に変換される。

【0177】実施例38

実施例7及び8と類似の方法で2–(1–カルボキシシクロペンチル)安息香酸メチルエステルを(E)–3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]ベンゼンアミンと反応させると、(E)–2–[1–[[[[3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]フェニル]アミノ]カルボニル]シクロペンチル]安息香酸メチルエステルが得られ、これは(E)–2–[1–[[[[3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]フェニル]アミノ]カルボニル]シクロペンチル]安息香酸に変換される。

【0178】実施例39

錠剤組成物(湿式顆粒化)

【0179】

【表3】

品目 成分 mg／錠剤

1. (E)–2–[2–[3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]–2–オキソエチル]安息香酸	0.1 0.5 5.0 5.0
2. ラクトース無水DTG	106.9 106.5 102.0 118.0
3. Avicel PH	102 15.0 15.0 15.0 25.0
4. 改質澱粉	7.0 7.0 7.0 10.0
5. ステアリン酸マグネシウム	1.0 1.0 1.0 2.0
合計	130.0 130.0 130.0 130.0

製造法：

1) アルコールなどの適した溶媒に品目1を溶解する。

【0180】2) 段階1からの溶液を品目2の上に広げ、乾燥する。

【0181】3) 品目3及び4を加え、10分間混合する。

【0182】4) ステアリン酸マグネシウムを加え、3分間混合し、圧縮する。

【0183】実施例40

カプセル組成物

【0184】

【表4】

品目 成分 mg／カプセル

1. (E)–2–[2–[3–[2–[4–(シクロブチル)–2–チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]–2–オキソエチル]安息香酸	0.1 0.5 5.0 25.0
2. ラクトース水和	168.9 168.5 159.0 123.0
3. コーンスターク	20.0 20.0 25.0 35.0
4. タルク	10.0 10.0 10.0 15.0
5. ステアリン酸マグネシウム	1.0 1.0 1.0 2.0
合計	200.0 200.0 200.0 200.0

製造法

1) 品目1、2及び3を適したミキサー内で30分間混合する。

【0185】2) 品目4及び5を加え、3分間混合する。

【0186】3) 適したカプセルに充填する。

【0187】実施例41

## 錠剤組成物(湿式顆粒化)

【0188】

【表5】

品目 成分 mg／錠剤

1. (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸 100.0 500.0
2. ラクトース無水DTG 30.0 150.0
3. 予備ゼラチン化澱粉 6.0 30.0
4. 微結晶セルロース 30.0 150.0
5. ステアリン酸マグネシウム 1.0 5.0

合計 167.0 835.0

製造法:

1)品目1、2、3及び4を混合し、水を用いて顆粒化する。

【0189】2)50°Cで顆粒を乾燥する。

【0190】3)適した粉碎装置を通して顆粒を圧縮する

4)品目5を加え、3分間混合し、適したプレス上で圧縮する。

【0191】実施例42

## カプセル組成物

【0192】

【表6】

品目 成分 mg／カプセル

1. (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸 100.0 500.0
2. コーンスチ(予備ゼラチン化) 8.0 40.0
3. 改質澱粉 4.0 20.0
4. タルク 4.0 20.0
5. ステアリン酸マグネシウム 1.0 2.0

合計 117.0 582.0

製造法:

1)品目1、2及び3を混合し、水を用いて湿式顆粒化する。

【0193】2)45°Cで終夜顆粒を乾燥する。

【0194】3)適した粉碎装置を用い、適したスクリーンを通して粉碎する。

【0195】4)品目4及び5を加え、5分間混合する。

【0196】5)適したカプセルに充填する。

【0197】実施例43

## 吸入エーロゾル組成物(懸濁液)

【0198】

【表7】

品目 成分 %w/w

1. (E)-2-[2-[3-[2-[4-(シクロブチル)-2-チアゾリル]エテニル]フェニルアミノ]-2-オキソエチル]安息香酸 1.0
2. ソルビタントリオレート 0.5
3. フレオン12 64.0
4. フレオン11 18.5
5. フレオン114 16.0

合計 100%

製造法:

1)品目1及び2を4中に混合し、均一化する。

【0199】2)段階1からの濃厚懸濁液を適したカンに充填し、バルブ及びクリンプ(crimp)中に置き、容器を密閉する。

【0200】3)品目3及び5の80:20混合物を加圧充填する。

【0201】注意:25-100マイクロリッターの体積を放出するのに適したバルブを用いることができる。

フロントページの続き

(72)発明者 ジヨン・レイモンド・バーミュレン  
アメリカ合衆国ニュージャージイ州07465

ワネイク・シラドライブ7

(72)発明者 ウィリアム・ジョセフ・ザリー  
アメリカ合衆国ニュージャージイ州07626  
クレスキル・ミルトンストリート24